

·综述·

急性一氧化碳中毒后迟发性脑病危险因素和发病机制的研究进展

刘劲松

安徽医科大学附属合肥医院急诊科,安徽 合肥 230011

摘要: 中度或重度一氧化碳中毒患者在假愈期后可能会并发以神经精神症状为主要临床表现的一氧化碳中毒后迟发性脑病。通过阅读相关文献,综述了关于一氧化碳中毒后迟发性脑病的危险因素和发病机制,认为本病发生的危险因素尚未完全明确,发病机制至今尚未完全阐明,两者研究都有待进一步深入和完善。

关键词: 一氧化碳中毒;迟发性脑病;发病机制;危险因素

中图分类号: R595.1;R742

文献标志码: A

文章编号: 1007-1326(2014)05-0272-04

Updated research on risk factors and pathogenesis of delayed encephalopathy caused by acute carbon monoxide poisoning

LIU Jin-song

Emergency Department of Hefei Hospital affiliated to Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230011, China

Abstract: The delayed encephalopathy could occur among the moderate or severe cases with acute carbon monoxide poisoning after latent phase, which is characterized mainly with neuropsychiatric symptoms. This article summarized the updated research on risk factors and pathogenesis of this delayed encephalopathy induced by acute carbon monoxide poisoning, and presumed both the risk factors and the pathogenesis of the disease were not well clarified yet, more research on this subject is needed in the future.

Key words: Delayed encephalopathy; Carbon monoxide poisoning; Pathogenesis; Risk factors

1 前言

急性一氧化碳(carbon monoxide, CO)中毒可以导致多系统器官的病变,中毒患者在意识障碍消除,经过 2 ~ 60 d 的“假愈期”后^[1],可再次出现以精神意识障碍、锥体系及锥体外系神经障碍、大脑皮质局灶性功能障碍、脑神经及周围神经损害为临床表现的综合征,该病被称为“一氧化碳中毒后迟发性脑病”(delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning, DEACMP)^[2],在重度 CO 中毒中高发,发病率可达 50%^[3],而约有 2% ~ 30% 的 CO 中毒患者即使经过及时治疗也可能发生此病。该病预后差^[4],严重影响患者的生活质量,其发病的危险因素及发病机制目前尚未完全明确。本文拟就 DEACMP 发病的危险因素及发病机制的研究进展做一综述。

2 本病发生的危险因素尚未完全明确

刘新明等^[5-9]对 196 例患者进行研究发现,患者年龄越大、昏迷时间越长、假愈期越短、高压氧疗次数越少,预后越差。患者年龄越大,基础疾病就越多,相应器官功能减退,治疗效果不佳;昏迷时间越长,脑部及其他器官缺氧时间越长,碳氧血红蛋白(carboxyhemoglobin, COHb)浓度也越高,预后较差。因而得出结论:年龄 ≥ 60 岁、昏迷时间 ≥ 12 h、假愈期 ≤ 15 d、高压氧治疗次数 ≤ 20 次是 DEACMP 的危险因素。国内进行的另一项单因素分析表明^[7],在中毒环境中滞留时间、有昏迷史、接受及时的高压氧治疗、脑血管病史、饮酒、中毒后精神刺激、中毒后劳累、中毒后失眠等 8 个因素与 DEACMP 是否发生相关;多因素 Logistic 回归分析表明,有昏迷史、在中毒环境中时间越长、中毒后失眠、中毒后受精神刺激等 4 个因素是 DEACMP 的危险因素,及时的高压氧治疗是其保护因素。

作者简介: 刘劲松(1978-),男,硕士研究生,主治医师,研究方向:急诊急救医学。

国外最近一项有关 DEACMP 危险因素的分析结果表明^[9],格拉斯哥昏迷评分小于 9 分(重度意识障碍)、外周血白细胞增高和患者中毒时间超过 6 h 等 3 个因素是 DEACMP 的危险因素。也有报道过量饮酒、吸烟也是导致 DEACMP 的危险因素^[9-10]。

虽然国内外研究发现 DEACMP 发病的相关危险因素很多,但由于研究还不够系统,因此尚不能说已完全明确本病的危险因素。

3 本病发病机制至今尚未完全阐明

DEACMP 的发病机制一直是国内外研究的热点,但至今仍未能完全阐明。以下就最近较为认同的观点做一叙述。

3.1 一氧化碳持续性神经细胞毒作用

中枢神经系统耗氧量占全身的 20% 以上,是对缺氧最为敏感的器官之一。神经细胞在缺氧的情况下会出现各种功能障碍,甚至死亡。一氧化碳(CO)进入人体后,与血红蛋白结合,形成稳定的 COHb,而 CO 与血红蛋白的亲和力是氧的 240 倍,吸入少量 CO 即可以严重影响氧的吸收。COHb 不仅不能携带氧,且不易解离,还能使血红蛋白氧解离曲线左移,血氧不易释放,从而造成机体严重缺氧。CO 还能通过竞争性地与还原状态的细胞色素 P450 氧化酶结合,抑制酶活性,使电子不能经细胞色素氧化酶传递给氧,抑制神经细胞内呼吸,直接对神经细胞产生毒性作用;COHb 浓度降至正常后,CO 仍可以持续发挥其细胞毒性作用,引起 DEACMP 迟发性神经、精神症状产生^[11]。

3.2 脑循环障碍继发局灶性缺血性坏死及广泛脱髓鞘病变

CO 中毒时,在无氧情况下,脑内的能量物质三磷酸腺苷迅速耗尽,钠泵转运失常,钠离子蓄积于细胞内而诱发脑细胞内水肿,血管内皮细胞肿胀;同时血管通透性增加,产生细胞间质水肿,导致脑部微血管腔狭窄和继发微血栓形成,从而造成脑血液循环障碍,引起大脑白质和基底节区局灶性的缺血性坏死以及广泛脱髓鞘病变,这些病理改变是 DEACMP 的发生基础^[12-13]。有研究表明^[14],急性 CO 中毒后,脑循环的红细胞压积及红细胞数量开始异常升高,全血黏稠度增加;血管中缩血管物质,如内皮素水平明显增加,而导致血管舒张的物质如一氧化氮等持续降低,脑血管持续以收缩状态占优势,并伴随血管内皮细胞损伤,7 d 后达到峰值,并持续 14 d 之久,这些变化使脑血流阻力增加、流速减慢及微血栓形成,共同导致脑循环障碍发生。研究同时发现 CO 急性中毒治疗后的“假愈期”与这种继发的血管病变持续的时间基本一

致,因此推断脑血液循环障碍是 DEACMP 发生的基本因素之一。

3.3 中毒后兴奋性氨基酸过度释放致神经细胞凋亡

脑内主要起兴奋性的神经递质是谷氨酸及 N-甲基-D-天冬氨酸等。急性 CO 中毒后脑中兴奋性神经递质的释放显著增加,大量与突触后受体结合,使得神经细胞内钙离子浓度增加,导致神经细胞内钙超载,引起线粒体功能障碍,以致神经细胞发生不可逆损伤。在小鼠 CO 中毒后,在其体内注射谷氨酸受体的抑制剂,可明显抑制小鼠大脑海马区的神经病变^[15],这提示兴奋性氨基酸的过度释放也可能是 DEACMP 发病的机制之一。有研究发现^[16],谷氨酸等兴奋性氨基酸能够引起神经细胞产生凋亡,纳洛酮能抑制缺氧的神经细胞释放谷氨酸,减少兴奋性神经毒性作用,能减轻 DEACMP 的临床症状,并减少其发生率。这些均提示兴奋性氨基酸的神经毒性在 DEACMP 的发病中起一定作用。

3.4 为纠正缺氧而产生的大量氧自由基损害神经细胞

急性 CO 中毒后,随着脱离中毒环境、氧疗等治疗的进行,缺氧得到一定程度的缓解,但这类似于缺血后再灌注的过程,因此会产生大量氧自由基。研究证实^[17],CO 中毒后,活性氧自由基、过氧化物质等在脑细胞中显著增加。诸如维生素 E、过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化酶等抗氧化物质则明显减少。中枢神经系统内大量氧自由基的存在,增强了神经细胞膜脂质过氧化反应,产生线粒体功能障碍,最终神经细胞功能严重受损而死亡。另外有实验表明^[18],暴露在 CO 环境中的活体神经细胞会发生凋亡,而预先使用抗氧化剂处理后,神经细胞凋亡率下降。这些均提示自由基促进了神经细胞的损害,最终导致 DEACMP 的发生。

3.5 神经细胞内钙超载损害细胞膜及细胞器

急性 CO 中毒后,由于缺氧使钠泵功能出现障碍,神经细胞处于酸中毒和高钠状态,内源性儿茶酚胺释放增加,蛋白激酶 C 活化,这些均可以直接或间接激活 $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ 交换蛋白并造成神经细胞膜的损伤,导致神经细胞内钙超载。研究显示^[19],再灌注损伤中,神经细胞内钙离子的浓度与细胞受损的程度呈正相关,细胞内钙超载可以促进膜磷脂水解,造成线粒体功能障碍,损害细胞膜及细胞器,增加氧自由基的生成,促进 DEACMP 的发生。

3.6 一氧化氮合酶激活致一氧化氮二次损伤神经元

一氧化氮(nitric oxide, NO)由一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)催化生成。人体内 NOS 分为三种类型:神经元型、内皮型和诱导型。实验表明^[20],CO 中毒后,最先是神经元型 NOS 表达增强,由它催化产生

的大量 NO 参与初期的神经毒性;而随后一段时间内诱导型 NOS 逐渐被激活,体内的 NO 将在相对较长时间内再次持续大量产生,在前期神经元损害的基础上,进一步加重了神经元的损伤,导致 CO 中毒后迟发性神经损害的发生。

3.7 神经递质多巴胺再次明显降低致锥体外系症状

DEACMP 患者常有类似帕金森病样手发抖的临床表现,提示 CO 中毒可能引起大脑纹状体部位多巴胺能神经系统功能紊乱^[21-22]。研究发现^[23],大鼠急性 CO 中毒后,大脑纹状体多巴胺水平增加,其代谢产物明显减少,第 10 天中毒大鼠纹状体部位多巴胺水平再次明显降低,其代谢产物水平明显升高,提示多巴胺及其代谢产物再次出现异常变化可能与急性 CO 中毒迟发性锥体外系神经精神症状有关。

3.8 中毒适应性神经细胞凋亡参与

细胞凋亡系由基因控制的细胞自主有序的死亡,它涉及一系列基因的激活、表达以及调控等的作用,是机体为更好地适应生存环境而主动争取的一种死亡过程。国外研究表明,对迟发性脑病患者行核磁共振或 CT 检查时发现在大脑皮质、海马回、纹状体等部位均有异常信号。在对急性 CO 中毒患者尸检时发现,患者大脑皮质、海马回、基底节区均存在细胞凋亡现象^[24]。而这些部位的作用与 DEACMP 临床症状密切相关。在动物实验中同样发现实验大鼠急性 CO 中毒后在相同部位出现了明显的神经细胞凋亡,并表现出类似的临床症状。另外有研究发现^[25],在时间上,细胞凋亡的高峰期与迟发性脑病的发生时间非常一致。一旦后继大量神经细胞发生凋亡,神经系统的症状也立即表现出来,导致迟发性脑病发生。由此可见,神经细胞凋亡可能参与了 DEACMP 的病理过程。

3.9 炎症反应病变及自身免疫性神经细胞损伤

近年来很多研究发现^[26-27],炎症反应和免疫(包括体液免疫和细胞免疫)损伤,在 DEACMP 的发病中具有重要的意义:急性 CO 中毒可造成神经细胞损伤、坏死,神经元髓鞘中具有很强抗原性的蛋白质会导致炎症细胞如 T 淋巴细胞、单核巨噬细胞、中性粒细胞等浸润。这些炎症细胞会导致神经元损伤加重,抗原暴露,诱导作用更强的免疫细胞活化,还可以通过细胞免疫直接攻击靶细胞,从而造成大脑白质脱髓鞘病变,引发神经系统症状,这一免疫应答过程需要一定的时间,因而临床上 DEACMP 存在“假愈期”,假愈期越长,免疫细胞活化降低程度越大,神经细胞损害越少,这种情况下患者预后越好^[28]。国外动物实验研究发现大鼠 CO 中毒后,中枢神经系统内巨噬细胞及 CD4⁺ T 淋巴细胞浸润^[29];而经过免疫耐受处理后则不出现炎症细胞的激

活,大鼠不会出现学习记忆能力的下降,所以认为 DEACMP 的发生机制与炎症反应及细胞因子参与的神经细胞免疫损伤有关。

4 讨论

综上所述,对于 DEACMP 的危险因素,虽然大多已获得学者的认可,但研究还不够系统,也缺少公认的数据,因此期待范围更大、病例数更多的临床随机对照试验进一步将其完善;对其发病机制的研究,至今尚无一种结果可以完美解释 DEACMP 的所有问题,而且各学说之间也存在相互矛盾的地方。但可以肯定的是,多种因素同时参与了 DEACMP 的发生和发展,其发生的关键和始动环节仍是脑组织原发性缺血缺氧以及由此引发的神经损害,对它们的进一步研究,应该是今后工作的重点。

参考文献

- [1] 王银娟,余雅琪,辛继明. 32 例一氧化碳中毒迟发性脑病高压氧治疗观察 [J]. 医药前沿,2013,8(2):43-44.
- [2] 葛均波,徐永健. 内科学 [M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社,2013:907.
- [3] 陈灏珠. 实用内科学 [M]. 12 版. 北京:人民卫生出版社,2005:1333-1349.
- [4] Weaver L K. Clinical practice. Carbon monoxide poisoning [J]. N Engl J Med,2009,360(12):1217-1225.
- [5] 刘新明. 急性一氧化碳中毒后迟发性脑病临床分析 [J]. 河北医药,2012,34(13):1973-1974.
- [6] 胡一峰. 一氧化碳中毒迟发脑病临床分析 [J]. 中国实用神经疾病杂志,2013,16(2):43-44.
- [7] 杨彩凤,孙平,郭清红. 一氧化碳中毒迟发性脑病危险因素的 1:2 配对条件 Logistic 回归分析 [J]. 疑难病杂志,2013,12(10):754-756.
- [8] Pepe G,Castelli M,Nazerian P,et al. Delayed neuropsychological sequelae after carbon monoxide poisoning:predictive risk factors in the Emergency Department. A retrospective study [J]. Scand J Trauma Resusc Emerg Med,2011,19(1):16.
- [9] Sen S,Peltz C,Beard J,et al. Recurrent carbon monoxide poisoning from cigarette smoking [J]. Am J Med Sci,2010,340(5):427-428.
- [10] Greenstein J E,Kassel J D,Wardle M C,et al. The separate and combined effects of nicotine and alcohol on working memory capacity in nonabstinent smokers [J]. Exp Clin Psychopharmacol,2010,18(2):120-128.
- [11] Raub J A,Benignus V A. Carbon monoxide and the nervous system [J]. Neurosci Biobehav Rev,2002,26(8):925-940.
- [12] 罗海龙,徐凤,姜爱英. 58 例老年急性 CO 中毒迟发性脑病患者的临床特点分析 [J]. 检验医学与临床,2012,18(1):897-898.
- [13] Lin W C,Lu C H,Lee Y C,et al. White matter damage in carbon monoxide intoxication assessed in vivo using diffusion tensor MR imaging [J]. AJNR Am J Neuroradiol,2009,30(6):1248-1255.
- [14] 王耀宏,赵金垣,崔书杰,等. 急性一氧化碳中毒对大鼠脑循环的影响 [J]. 中国工业卫生杂志,2003,16(5):257-260.

(下转第 304 页)

3 讨论

经调查,确定油田三次采油生产的职业病危害因素为非甲烷总烃、甲醇、甲醛、聚丙烯酰胺粉尘、氢氧化钠和噪声,结合监测结果及物质的危害程度,噪声、甲醇和甲醛应为油田三次采油过程中的重点职业病危害因素。

油田生产过程中使用的油田助剂中,其中水性脱水剂的溶剂成分为甲醇,干剂中含有甲醛等有害成分。各类助剂在油田生产中使用量较大,加药、化药过程中易挥发到空气中;人员长期接触甲醇、甲醛后能对人体健康产生损害。因此,在加药间、化药间使用油田助剂时,应严格遵守操作规程,加强作业场所通风,作业人员应佩戴相应的防护用品(戴化学安全防护眼镜,穿防静电工作服,戴橡胶手套),建议操作人员佩戴过滤式防毒面具(半面罩),在车间安装水冲洗设备,并将甲醇、甲醛纳入到日常监测中,加强管理。

本次调查发现,噪声产生较大的地方为联合站泵房、放水站泵房、外输泵房、注入站泵房的机泵等设备,最高达到 93.7 dB(A),配注岗 $L_{EX,8h}$ 为 82.9 dB(A),接近国家职业接触限值 85 dB(A)。建议按《工作场所职业病危害警示标识》的要求,在醒目位置设置公告栏;在各种泵房等巡检点设置“噪声有害”、“戴护耳器”等职业病危害警示标志。

油田三次采油生产过程采用密闭工艺流程,但使用较多缓冲罐、油罐、药剂储存罐、污水罐等容器类设

施,在进入这些受限空间或封闭空间作业前,应进行氧含量和有害气体浓度检测,实施监护作业,配备必要的正压式呼吸器等防护用品。设备和容器采取内外防腐保温措施,管道采用防腐材料和阴极保护结合的方式,可有效地降低周围环境对管道的腐蚀。

油气等产液在集输过程中,采出液量很大,采出液中含有的各种成分较复杂,从而导致所使用管线、机件容易损坏。建议管线、机件在选材上要考虑防腐的要求,做好管线敷设过程中的防腐工作,采取阴极保护的措施;机件在安装过程中应做好防腐密封措施,机件应改善润滑条件,连接处定期更换耐腐蚀密封垫;另外应注意密封垫的有效期。作业人员在巡检时应注意检查管线、机件的情况,有效杜绝跑、冒、滴、漏现象。

参考文献

- [1] 卡依沙尔·吐鲁洪. 三次采油技术研究 [J]. 中国石油和化工标准与质量, 2012, 32(7): 95.
 - [2] 中华人民共和国卫生部. GBZ 159-2004 工作场所空气中有害物质监测的采样规范 [S]. 北京: 人民卫生出版社, 2006.
 - [3] 中华人民共和国卫生部. GBZ 2.1-2007 工作场所有害因素职业接触限值 第1部分: 化学有害因素 [S]. 北京: 人民卫生出版社, 2007.
 - [4] 中华人民共和国卫生部. GBZ 2.2-2007 工作场所有害因素职业接触限值 第2部分: 物理因素 [S]. 北京: 人民卫生出版社, 2007.
 - [5] 中华人民共和国卫生部. GBZ 1-2010 工业企业设计卫生标准 [S]. 北京: 人民卫生出版社, 2010.
- 收稿日期: 2014-07-18 修回日期: 2014-08-21
-
- (上接第 274 页)
- [15] Thorn S R, Fisher D, Zhang J, *et al.* Neuronal nitric oxide synthase and N-methyl-D-aspartate neurons in experimental carbon monoxide poisoning [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2004, 194(3): 280-295.
 - [16] Chen M, Lu T J, Chen X J, *et al.* Differential roles of NMDA receptor subtypes in ischemic neuronal cell death and ischemic tolerance [J]. Stroke, 2008, 39(11): 3042-3048.
 - [17] Stephenson D, Yin T, Smalstig E B, *et al.* Transcription factor nuclear factor kappa B is activated in neurons after focal cerebral ischemia [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2000, 20(3): 592-603.
 - [18] Tofighi R, Tillmark N, Dare E, *et al.* Hypoxia-independent apoptosis in neural cells exposed to carbon monoxide in vitro [J]. Brain Res, 2006, 1098(1): 1.
 - [19] 李正斌, 王建刚. 急性一氧化碳中毒迟发性脑病的预防研究 [J]. 中国急救医学, 2003, 23(4): 208-210.
 - [20] 闰冰, 刘郁. 急性一氧化碳中毒大鼠脑组织 nNOS, iNOS 的表达 [J]. 中华急诊医学杂志, 2001, 10(6): 389-391.
 - [21] Kuroda H, Fujihara K, Takahashi S, *et al.* A case of delayed encephalopathy after carbon monoxide poisoning longitudinally monitored by diffusion tensor imaging [J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2012, 33(4): 52-54.
 - [22] Rissanen E, Paavilainen T, Virta J, *et al.* Carbon monoxide poisoning-induced nigrostriatal dopaminergic dysfunction detected using positron emission tomography (PET) [J]. Neurotoxicology, 2010, 31(4): 403-407.
 - [23] 关里, 赵金垣, 温韬, 等. 在体微透析观察大鼠急性一氧化碳中毒后纹状体多巴胺及其代谢产物的变化 [J]. 环境与职业医学, 2007, 24(3): 243-246.
 - [24] Michiue T, Ishikawa T, Quan L, *et al.* Immunohistochemical distribution of single-stranded DNA in the brain in medico-legal autopsy cases of carbon monoxide intoxication [J]. Chudoku Kenkyu, 2008, 21(1): 63-68.
 - [25] 刘疑菊, 杨俊卿, 周歧新, 等. 急性一氧化碳中毒致脑细胞凋亡及相关基因表达 [J]. 工业卫生与职业病, 2000, 26(5): 257-260.
 - [26] 张延霞, 王冀康, 顾家鹏, 等. 急性一氧化碳中毒后迟发性脑病患者血清醛固酮水平变化及其临床意义 [J]. 中国全科医学, 2012, 15(12): 4172.
 - [27] 韩亚州, 李文强, 孙伟力, 等. 急性一氧化碳中毒后迟发性脑病患者血清内皮素-1、TNF- α 的表达水平及其临床意义 [J]. 中华神经医学杂志, 2010, 9(11): 1114-1117.
 - [28] 王传升, 张萍, 韩永凯, 等. 急性一氧化碳中毒后迟发性脑病患者假愈期与病情严重程度和预后的关系研究 [J]. 中国全科医学, 2013, 16(68): 1956-1958.
 - [29] Thom S R, Bhopale V M, Han S T, *et al.* Intravascular neutrophil activation due to carbon monoxide poisoning [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2006, 174(11): 1239-1248.
- 收稿日期: 2014-05-08 修回日期: 2014-06-07