

一氧化碳中毒可能的作用机制及治疗

薄启迪¹, 张京芬^{1,2*}

¹内蒙古医科大学包头临床医学院, 内蒙古 包头

²包头市中心医院神经内科, 内蒙古 包头

收稿日期: 2024年4月13日; 录用日期: 2024年5月7日; 发布日期: 2024年5月14日

摘要

一氧化碳中毒是许多发达国家及发展中国家常见的意外致死原因, 其中急性重症一氧化碳中毒的死亡率可能超过50%。关于一氧化碳中毒机制有多种学说, 尚无统一定论。目前一氧化碳中毒的治疗主要采用高压氧治疗, 缺乏有效的治疗手段, DEACMP (delayed encephalopathy after carbon monoxide poisoning, 一氧化碳中毒后迟发性脑病) 仍保持较高发病率, 严重影响患者预后。

关键词

一氧化碳中毒, 一氧化碳中毒的发病机制, 高压氧

Possible Mechanisms of Action and Treatment of Carbon Monoxide Poisoning

Qidi Bo¹, Jingfen Zhang^{1,2*}

¹Baotou Clinical Medical College, Inner Mongolia Medical University, Baotou Inner Mongolia

²Department of Neurology, Baotou Central Hospital, Baotou Inner Mongolia

Received: Apr. 13th, 2024; accepted: May 7th, 2024; published: May 14th, 2024

Abstract

Carbon monoxide poisoning is a common cause of accidental death in many developed and developing countries, with the mortality rate for acute severe carbon monoxide poisoning potentially exceeding 50%. There are various theories about the mechanism of carbon monoxide poisoning, yet there is no consensus. Currently, the main treatment for carbon monoxide poisoning is hyperbaric oxygen therapy, and there is a lack of effective treatment methods. Delayed encephalopathy

*通讯作者。

文章引用: 薄启迪, 张京芬. 一氧化碳中毒可能的作用机制及治疗[J]. 临床医学进展, 2024, 14(5): 720-724.

DOI: 10.12677/acm.2024.1451483

after carbon monoxide poisoning (DEACMP) still maintains a high incidence rate, significantly affecting patient prognosis.

Keywords

Carbon Monoxide Poisoning, Mechanism of Carbon Monoxide Poisoning, Hyperbaric Oxygen

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 一氧化碳中毒的危害

一氧化碳(CO)是一种无色、无味、无刺激性的气体,由含碳燃料不完全燃烧产生。由于它对血红蛋白的亲合力大约是氧的250倍,CO能够与血红蛋白结合形成COHb(碳氧血红蛋白),从而降低血液的携氧能力并导致组织缺氧[1]。CO中毒现象在生活和职业环境中较为常见,特别是在需要燃煤取暖的北方地区,在南方使用燃气热水器不当也会引发[2],一项于上海市松江区进行的研究显示,在2011~2021年期间发生非职业性一氧化碳中毒病例412例,中毒病例主要发生于冬春季节,主要原因是炭火取暖及燃气热水器使用不当[3]。此外,采矿事故、工业溶剂泄露及刑事案件等也可能导致CO中毒。当中毒发生时,氧解离曲线左移,氧气与血红蛋白的亲合力降低,导致释放到血液中的氧气减少,进一步加剧组织缺氧。COHb水平是衡量CO中毒严重程度的指标[4]。

CO中毒的临床表现因其严重程度而异。早期患者可能出现头痛、恶心、疲劳和头晕等症状,随着中毒的加重,患者可能出现昏迷、晕厥、心脏停搏、呼吸衰竭等严重症状,甚至可能导致死亡。对于CO中毒幸存者,他们可能表现出以下三种临床表现:①急性期短暂出现神经系统症状,这些症状可能自行缓解或通过治疗而减轻,且不留下后遗症;②从急性期到慢性期,症状持续存在,并可能伴随较差的预后;③在一氧化碳中毒症状消失的约2~60天,发生DEACMP。中枢神经系统由于其高代谢和能量需求,在急性CO中毒中是最易受损的结构。随着医学影像技术的不断进步,我们对CO中毒导致的脑损伤发病机制、病理生理改变以及神经影像学特征有了更深入的了解。值得注意的是,CO中毒的影像特征呈现出多样性,常规神经成像所显示的脑部病变严重程度和范围,并不总是与CO中毒的临床严重程度完全相符,也不一定与慢性神经功能障碍的严重程度相匹配。这种差异可能由于多种因素造成,包括中毒的持续时间、浓度以及个体差异等。在CT和MRI检查中,CO中毒通常会表现为双侧基底节苍白球的缺血性损害,除了苍白球,其他部位如胼胝体、丘脑、海马和大脑皮质也可能受累。此外,常见的还有脑室周围白质和半卵圆中心的脑白质脱髓鞘改变,这些脱髓鞘改变在严重的中毒情况下,甚至可以延伸到皮质下白质、胼胝体以及外囊和内囊[5]。这些神经影像学改变为我们提供了CO中毒脑部损伤的直接证据,有助于更准确地评估患者的病情和制定治疗方案。由于CO中毒的复杂性和多样性,我们在诊断和治疗过程中仍需结合患者的临床表现和其他检查结果,以做出更全面的判断。

近年来,我国部分地区CO中毒的发病率有所上升。现就一氧化碳中毒的发病机制及治疗予以综述。

2. 一氧化碳中毒机制

2.1. 缺血缺氧学说

缺血缺氧学说是CO中毒的核心机制之一。CO与血红蛋白的高亲合力导致血红蛋白携氧能力明显降

低, 从而引发组织缺氧[6]。在缺氧的环境下, 脑部小血管会发生麻痹和扩张, 缺氧会导致脑部 ATP 迅速耗尽, ATP 是细胞内的能量来源, 其减少会直接影响细胞的正常功能。由于 ATP 的减少, 钠泵的功能会受到影响, 导致钠离子在细胞内积聚, 细胞内外的渗透压平衡被打破, 水分进入细胞内, 引发脑细胞水肿。同时, 缺氧还会使脑内酸性代谢产物增加, 这些酸性物质会提高血管的通透性, 导致血浆中的水分和电解质进入脑组织间质, 进而引发脑组织间质水肿。脑血液循环的障碍可能进一步导致脑血栓的形成, 这是因为缺氧和水肿会导致血管内皮细胞损伤, 血小板容易在损伤处聚集形成血栓, 血栓会阻断血流, 加剧脑组织的缺血缺氧, 可能导致脑皮质和基底节的局灶性缺血性坏死。此外, CO 对线粒体色素 C 氧化酶产生影响, 导致呼吸链传递受阻, 氧气利用变得困难, 进一步加剧了组织的缺氧状态[7]。缺氧还会激活一系列的病理生理过程, 如氧化应激、细胞坏死和凋亡, 以及炎症反应, 这些过程都会加重脑组织的损伤, 导致神经细胞死亡和神经功能障碍。研究表明, CO 中毒会导致大鼠体内的谷氨酸释放增加, 这进一步加剧了脑组织的缺血损伤。同时, 细胞内钙离子超载会产生更多的羟自由基, 进一步加重脑组织的损伤[8]。

2.2. 氧化应激

氧化应激也是一氧化碳中毒的机制之一。在一氧化碳中毒患者中, 过氧化氢酶/谷胱甘肽和硫醇/谷胱甘肽的比率升高, 中毒组显著增加, 这些比率是否能区分中毒的严重程度有待进一步研究[9]。有研究表明, 与对照组相比, 一氧化碳中毒患者的 TOS (total oxidant status, 总氧化剂状态) 和羧基血红蛋白(CO_{Hb}) 水平升高, TOS、OSI (oxidative stress index, 氧化应激指数) 和 CO_{Hb} 水平在治疗后显著降低[10]。一观察结果表明, 富含氢气的生理盐水腹腔注射显著降低了降解髓鞘碱性蛋白的水平, 降低了小胶质细胞标记物电离钙结合衔接分子 1 的表达, 减少了 DNA 氧化, 并抑制了促炎细胞因子白细胞介素-1 β , 与生理盐水处理的大鼠相比, 改善了 CO 脑病大鼠模型的认知功能评估, 富氢生理盐水的治疗作用可能与抗氧化和抗炎作用有关[11]。

2.3. 儿茶酚胺危象

某些学者认为苍白球和深部白质的儿茶酚胺危象分别是导致急性和延迟性脑损伤的关键病理生理因素。急性 CO 中毒引起的交感神经活动增加后, 包括大脑, 特别是边缘系统在内的儿茶酚胺水平增加, 它们在突触或神经末梢中的过量存在可能导致突触的破坏, 特别是在中边缘系统, 如苍白球等区域。纹状体也在一氧化碳中毒的急性期受到影响。此外, CO 中毒急性期后, 深部白质突触中儿茶酚胺可能持续增加。多巴胺过量可能导致多巴胺的氧化代谢、5-羟色胺能轴突损伤或继发性髓鞘损伤, 最终导致深部白质神经损伤延迟, 影响尾状核, 可能导致帕金森样症状[12][13]。

2.4. 免疫反应

Thom 等[14]认为, CO 中毒还导致髓鞘碱性蛋白(MBP)和丙二醛(脂质过氧化的反应产物)之间形成加合物, 导致免疫级联反应。MBP 失去正常特性, 抗体对 MBP 的识别被改变。随着巨噬细胞和 CD4 淋巴细胞的流入, 淋巴细胞随后对 MBP 表现出自身反应性增殖, 并且大脑中活化的小胶质细胞数量明显增加。这些结果表明, 延迟 CO 介导的神经病理学与对化学修饰的 MBP 的适应性免疫反应有关。引起一系列神经系统症状。

3. 一氧化碳中毒的治疗

3.1. 高压氧治疗(Hyperbaric Oxygen Therapy, HBOT)

高压氧疗法(HBOT)确实是一氧化碳中毒最有效的治疗方法之一。在高压氧舱中, 通过增加氧分压,

能够迫使更多的氧气通过呼吸道进入肺部, 并与血红蛋白结合, 从而迅速降低 COHb 的浓度。在正常大气环境中, COHb 的半衰期较长, 约为 320 分钟, 但在高压氧疗法的作用下, 这个半衰期可以显著缩短至 20 分钟左右, 这意味着 CO 能够从血红蛋白中更快地解离, 恢复血红蛋白的携氧能力[15]。一项回顾性研究表明, 在一氧化碳中毒后的 22.5 小时内接受 HBOT, 能够有效预防 DEACMP 的发生[16]。这是因为高压氧能够迅速改善缺氧状态, 减轻脑组织的损伤程度, 从而防止迟发性脑病的发生。然而, HBOT 也存在一些潜在的副作用和风险。Simonsen 等[17]人的研究指出, 高压氧治疗可能导致气压创伤、肺水肿、癫痫发作和自由基生成等不良反应。因此, 在接受 HBOT 时, 在接受高压氧治疗(HBOT)时, 密切监测患者的状态是至关重要的, 除了观察患者的整体状况外, 完善脑电图检查等措施也是必要的, 以排除如癫痫持续状态等潜在风险。同时他们为研究一氧化碳中毒后血红蛋白及碳氧血红蛋白的变化, 使 11 头猪暴露于一氧化碳环境中, 并在中毒前和中毒期间采集了血液。结果显示轻度中毒导致氧合血红蛋白下降 28.4%, COHb 增加 12 倍, 而严重中毒导致 OHb 下降 65%, COHb 增加 24 倍。

3.2. 药物治疗

通过检索 PubMed、Cochrane Library、Web of Science、Embase、万方数据库、微普数据库和中国国家知识基础设施数据库 2010 年 1 月至 2021 年 9 月发表的文献, 提取醒脑静联合纳洛酮治疗一氧化碳中毒的随机对照试验数据。得出结论, 醒脑静联合纳洛酮治疗一氧化碳中毒明显优于纳洛酮, 但仍需通过高质量的大样本随机对照试验进一步验证[18]。张翠娟等[19]应用醒脑静联合丁苯酞、高压氧治疗重度急性一氧化碳中毒, 102 例重度急性一氧化碳中毒并发脑损害患者, 结论表明醒脑静联合丁苯酞、高压氧治疗重度急性一氧化碳中毒并发脑损害患者的效果显著, 可明显改善其神经功能和认知功能。刘新林等[20]采用丁苯酞和依达拉奉联合高压氧治疗一氧化碳中毒患者的效果进行探究, 表明可以有效减少患者的救治时间, 促进其苏醒, 而且还可以缩短其住院时间, 改善其认知功能, 降低其迟发性脑病的发生率。

4. 小结

一氧化碳中毒仍然是生产生活中的常见疾病之一, 南京某家三甲医院的临床资料表明, CO 中毒在某些区域呈增加的态势。CO 中毒发病机制未明, 目前尚无特异性治疗手段, 主要以在 HBO 的基础上同时辅以营养神经, 改善循环, 抑制自由基氧化等措施为主。我们应继续努力寻找缓解一氧化碳中毒的特效药物, 以提高患者生存率, 改善患者临床症状, 改善患者预后。

参考文献

- [1] Haab, P. (1990) The Effect of Carbon Monoxide on Respiration. *Experientia*, **46**, 1202-1206. <https://doi.org/10.1007/BF01936937>
- [2] 李水莉, 刘云龙, 赵玉文, 等. 院前急诊正压通气治疗急性一氧化碳中毒的临床观察[J]. 护理研究, 2016, 30(13): 1644-1645.
- [3] 顾晓旭, 俞龔韬, 邱香, 等. 2011-2021 年上海市某区 412 例非职业性一氧化碳中毒病例分析[J]. 职业卫生与应急救援, 2023, 41(6): 732-735.
- [4] Friedman, P., et al. (2015) Carbon Monoxide Exposure during Pregnancy. <https://sci.bban.top/pdf/10.1097/ogx.000000000000238.pdf>
- [5] Lo, C.P., Chen, S.Y., Lee, K.W., et al. (2007) Brain Injury after Acute Carbon Monoxide Poisoning: Early and Late Complications. *American Journal of Roentgenology*, **189**, W205-W211. <https://doi.org/10.2214/AJR.07.2425>
- [6] Garg, J., et al. (2014) Cardiovascular Abnormalities in Carbon Monoxide Poisoning. <https://sci.bban.top/pdf/10.1097/mjt.000000000000016.pdf#view=FitH>
- [7] Suliman, H.B. and Piantadosi, C.A. (2016) Mitochondrial Quality Control as a Therapeutic Target. <https://sci.bban.top/pdf/10.1124/pr.115.011502.pdf>

-
- [8] Xu, Y., Zhuang, Z., Zheng, H., *et al.* (2022) Glutamate Chemical Exchange Saturation Transfer (GluCEST) Magnetic Resonance Imaging of Rat Brain with Acute Carbon Monoxide Poisoning. *Frontiers in Neurology*, **13**, Article 865970. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.865970>
- [9] Hydzik, P., Francik, R., Francik, S., *et al.* (2023) The Critical Assessment of Oxidative Stress Parameters as Potential Biomarkers of Carbon Monoxide Poisoning. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 10784. <https://doi.org/10.3390/ijms241310784>
- [10] Kavakli, H.S., *et al.* (2011) Oxidative Stress Increases in Carbon Monoxide Poisoning Patients. <https://sci.bban.top/pdf/10.1177/0960327110388539.pdf>
- [11] Sun, Q., Cai, J., Zhou, J., *et al.* (2011) Hydrogen-Rich Saline Reduces Delayed Neurologic Sequelae in Experimental Carbon Monoxide Toxicity. *Critical Care Medicine*, **39**, 765-769. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318206bf44>
- [12] Park, E.J., Min, Y.G., Kim, G.W., *et al.* (2014) Pathophysiology of Brain Injuries in Acute Carbon Monoxide Poisoning: A Novel Hypothesis. *Medical Hypotheses*, **83**, 186-189. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2014.04.032>
- [13] Sun, T.K., Chen, Y.Y., Huang, S.H., *et al.* (2018) Neurotoxicity of Carbon Monoxide Targets Caudate-Mediated Dopaminergic System. *NeuroToxicology*, **65**, 272-279. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2017.11.007>
- [14] Thom, S.R., Bhople, V.M., Fisher, D., *et al.* (2004) Delayed Neuropathology after Carbon Monoxide Poisoning Is Immune-Mediated. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **101**, 13660-13665. <https://doi.org/10.1073/pnas.0405642101>
- [15] Rose, J.J., Wang, L., Xu, Q., *et al.* (2017) Carbon Monoxide Poisoning: Pathogenesis, Management, and Future Directions of Therapy. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **195**, 596-606. <https://doi.org/10.1164/rccm.201606-1275CI>
- [16] Liao, S.C., Mao, Y.C., Yang, K.J., *et al.* (2019) Targeting Optimal Time for Hyperbaric Oxygen Therapy Following Carbon Monoxide Poisoning for Prevention of Delayed Neuropsychiatric Sequelae: A Retrospective Study. *Journal of the Neurological Sciences*, **396**, 187-192. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2018.11.025>
- [17] Simonsen, C., Magnusdottir, S.O., Andreassen, J.J., *et al.* (2021) Metabolic Changes during Carbon Monoxide Poisoning: An Experimental Study. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **25**, 5191-5201. <https://doi.org/10.1111/jcmm.16522>
- [18] Zhu, L.X., Chen, X.F., Li, F.M. and Feng, P.F. (2023) Meta-Analysis of the Effectiveness and Safety of Xingnaojing and Naloxone in the Treatment of Carbon Monoxide Poisoning. *Medicine*, **102**, e33199. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000033199>
- [19] 张翠娟, 张延锋. 醒脑静联合丁苯酞、高压氧治疗重度急性一氧化碳中毒并发脑损害患者的效果观察[J]. 临床医学工程, 2023, 30(7): 941-942.
- [20] 刘新林. 丁苯酞和依达拉奉联合高压氧治疗一氧化碳中毒的临床价值研究[J]. 系统医学, 2021, 6(13): 7-9, 16.