

急性一氧化碳中毒迟发性脑病的发病机制研究进展

温 韬¹, 赵金垣¹, 赵伯阳²

(1. 北京大学第三临床学院职业病研究中心, 北京 100083; 2. 华北煤炭医学院预防医学系, 河北 唐山 063000)

摘要: 急性 CO 中毒迟发性脑病发病机理尚在探索阶段。就近年提出的缺血缺氧、细胞毒性损伤、再灌注损伤、免疫功能异常和神经递质紊乱、NO 和 CO 信使功能失调等学说进行了简介, 以方便今后临床工作。

关键词: 一氧化碳; 急性一氧化碳中毒; 一氧化碳中毒迟发性脑病

中图分类号: R595. 1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1002-211X(2001)02-0098-03

Mechanisms of delayed encephalopathy in acute carbon monoxide poisoning

WEN Tao¹, ZHAO Jin-yuan¹, ZHAO Bo-yang²

(1. Research Center of Occupational Medicine, The Third Hospital of Peking University, Beijing 100083, China; 2. Department of Preventive Medicine, North China Medical college affiliated to Coal Ministry, Tangshan 063000, China)

Abstract: The pathogenesis of delayed encephalopathy in acute CO poisoning still remains unclear. This paper briefly introduces some hypotheses developed in recent years such as anoxemia, cytotoxicity, reperfusion injury, disorders in transmitters and immune system, NO and CO messengers et al. with an aim to facilitate its early clinical diagnosis and correct treatment.

Key words: Carbon monoxide (CO); Acute CO poisoning; Delayed encephalopathy

一氧化碳 (carbon monoxide, CO) 是一种无色、无臭、无刺激性的双元素气态物质, 是引起中毒性死亡的最常见窒息性气体, 可以造成以中枢神经系统及心血管系统功能损害为主的多脏器损害; 部分一氧化碳中毒患者于急性中毒症状消失后, 经过数日或数周表现正常或接近正常的“假愈期”, 还会出现“一氧化碳中毒迟发性脑病”^[1~5]。近二十年来基础和临床各个领域开展了大量研究工作, 从各个角度对 CO 中毒迟发性脑损伤的发病机制进行探讨, 现对其研究进展作一综述如下。

1 CO 中毒和 CO 中毒迟发性脑病

1.1 CO 的来源

体内 CO 的来源有外源性和内源性两种。

1.1.1 外源性 CO 外界环境中广泛存在有 CO, 它是碳氢化合物不完全燃烧的产物^[2]。引起中毒的外源性 CO 来源包括汽车废气、锅炉设备燃烧不全的产物和可吸入性烟尘等。甲烷和丙烷类“清洁型”燃料及二氯甲烷类溶剂也是 CO 的来源之一, 尤其是二氯甲烷吸入时, 体内 HbCO 常因为二氯甲烷持续代谢产生 CO 而保持增高水平或有迟发性升高, 临床上须引起重视^[2]。

吸烟也是 CO 的一个重要来源, 吸烟者血中 HbCO 一般可达 10%, 甚至可超过 15%, 而非吸烟者仅为 1%~3%^[2,3]。

1.1.2 内源性 CO 人体内部也有少量的 CO 产生, 其途径主

要有两种: 一是有机分子的氧化^[6]; 二是在血红素氧化酶 (heme oxygenase, HO) 的作用下, 血红素氧化分解为胆红素, 释放铁离子并生成 CO^[7]。这是体内 CO 生成的主要途径。

1.2 CO 中毒

CO 是一种毒性很大的窒息性气体, 其毒性机制比较复杂, 一般认为它易于与含铁血蛋白结合的特点是其毒性的基础^[4,8]。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, 组织得不到充分的供氧而引起“中毒”。

1.3 CO 中毒迟发性脑病

急性 CO 中毒的病人经过及时治疗, 多数可以痊愈, 但大约有 10%~30% 的病人于急性中毒恢复后, 经过 3~240 天的“假愈期”可再次出现一系列神经精神症状, 称为“CO 中毒迟发性脑病”^[2]。该病是一组以痴呆为主, 临床表现多样的疾病状态, 患者有精神及意识障碍、锥体及锥体外系功能障碍、大脑皮层局部功能障碍等; 病理改变主要为大脑白质的广泛髓鞘脱失, 苍白球出现对称性软化灶以及典型的血流瘀滞、血管麻痹, 大脑皮质发生灶性或板层状变性坏死, 海马区亦有不可逆损害等。病人经过积极治疗可在 1 年后逐渐恢复, 但亦有相当数量病人留有严重后遗症, 丧失工作甚至生活自理能力, 给社会及家庭造成很大负担。

2 CO 中毒迟发性脑病的机制探讨

急性 CO 中毒迟发性脑病的发病机制非常复杂, 其确切的机制迄今尚不明了。近些年来, 人们一直进行各种研究探索, 并提出多种理论以试图阐明该病的发生机制, 具体概括如下。

2.1 缺血缺氧机制

收稿日期: 2000-11-27;

基金项目: 国家自然科学基金课题 (30070651)

作者简介: 温韬 (1975-), 男, 安徽合肥人, 硕士, 研究方向:

职业中毒

前已叙述, CO 易与血红素含铁基团结合的特性是其毒性作用的基础, 也是本学说的主要依据。CO 对血红蛋白 (Hb) 的亲合力是氧的 200~300 倍, 这不仅妨碍氧与 Hb 的结合, 而且抑制了氧的解离, 从而造成全身组织严重缺氧^[2]。

脑对缺氧十分敏感, 在严重缺氧的情况下, 脑组织和脑细胞可发生严重的缺氧缺血性损伤, 并导致中枢神经系统功能障碍。其机制可能是缺氧使能量代谢障碍, 造成 ATP 生成减少, 从而引起脑细胞内一系列离子浓度的变化; 其中, 大量的钙离子内流可抑制线粒体的呼吸功能, 影响脑细胞线粒体的氧利用, 使神经递质的生成和生物转化过程等降低。众多因素的综合作用均可导致神经系统的功能障碍, 甚至使神经细胞变性死亡。急性 CO 中毒大鼠脑部的病理学检查已证实有显著的缺血缺氧性变化^[4]。

缺血缺氧机制在探讨 CO 中毒迟发性脑病的发生机理中占有重要地位。但近年来, 用单纯 CO 中毒所致缺氧已不足以解释迟发性脑病的某些临床表现和病理改变, 特别是神经、精神方面的许多症状都是在体内 HbCO 水平完全恢复正常之后才出现, 因此提示另有其他机制参与了本病的发生发展。

2.2 细胞毒性损伤机制

CO 与其他的含铁色素蛋白如肌红蛋白、细胞色素、细胞色素氧化酶、过氧化物酶、过氧化氢酶等也有很高的亲和性; 体内约有 10%~15% 的 CO 与上述物质结合会产生类似 HbCO 的化合物。

CO 与肌红蛋白的结合会使心肌、骨骼肌功能受损; CO 与细胞色素氧化酶结合, 会使酶功能失活使氧的利用受到抑制, 导致细胞内窒息。细胞色素氧化酶在细胞 ATP 的需氧生成和线粒体的电子传递中有非常重要的作用, CO 和该酶有着很强的亲和性, 即使组织中 CO 的分压很低, 亦能与之结合, 而从该酶中释放的速度则比 CO 从 HbCO 中的解离速度慢得多, 其结果是线粒体呼吸功能和代谢过程持续受阻。有报道指出, 经过 72 小时单纯缺氧, 细胞色素氧化酶的活性并未见降低, 可见 CO 能直接作用于该酶, 无须通过缺氧介导这一反应^[10, 11]。此外, CO 还能抑制大脑、心脏中酪氨酸酶及琥珀酸脱氢酶的活性。

CO 的细胞毒性损伤机制近年来受到广泛关注。临床上观察到的 CO 中毒“反跳效应”并伴有迟发性症状, 即可能与 CO 和肌红蛋白结合有关。此外, 在体内 HbCO 水平恢复正常之后, 细胞间残留的 CO 能通过对线粒体的持续抑制而继续发挥毒性作用, 这可能是迟发性神经精神症状出现的一个重要原因^[10]。在单纯缺氧难以解释 CO 中毒迟发性脑病的某些表现时, 本学说对于揭示其发病机理可能更具有意义。

2.3 再灌注损伤和自由基

CO 中毒的某些病理生理变化和缺血再灌注损伤十分类似, 低氧后的间断性缺血也会在脑中发生相似的病理变化, 因此, 有人推测 CO 中毒诱导的脑损伤是典型的缺血再灌注的结果。

再灌注过程中会产生大量的自由基, 这可能是造成脑部

缺血损伤的一个主要原因。实验证实, CO 中毒后脑中过氧化物、活性氧自由基等显著增加, 谷胱甘肽过氧化物酶、过氧化氢酶等抗氧化酶类含量明显减少。大量自由基使细胞膜脂质过氧化反应增强, 并可引起线粒体功能障碍, 导致细胞严重受损或死亡。研究表明, 黄嘌呤氧化酶 (XO) 催化的生化过程是再灌注组织中自由基的重要来源, 并与 CO 中毒性脑损伤密切相关; XO 水平在 CO 中毒后迅速升高, 使用 XO 的抑制剂则可以提高组织的存活率^[11, 12]。

此外, 急性 CO 中毒再给氧后可以检测到细胞内钙离子浓度显著增加^[11, 12]。已知再灌注损伤中, 细胞内钙离子的浓度与细胞受损程度成正相关, 一旦形成细胞内钙超载, 可造成线粒体功能障碍, 并促进膜磷脂水解使细胞膜及细胞器受损, 从而引起细胞的不可逆损伤。

由此可见, 再灌注损伤中自由基和钙超载的变化可能参与了急性 CO 中毒迟发性脑病的某些病理损伤过程, 但此机制还有待于进一步完善, 以与单纯缺血缺氧的损伤机制相区别。

2.4 兴奋性氨基酸和细胞凋亡

急性 CO 中毒后脑中谷氨酸的释放显著增加^[14]。谷氨酸是作用于突触后受体, 并使之去极化的兴奋性氨基酸, 其大量释放显然与 CO 中毒介导的神经毒性以及迟发性神经死亡有密切关系^[13]。谷氨酸的神经毒性作用是通过细胞内钙超载介导的, 其在脑损伤中的作用已日益受到人们重视, 实验证实给予谷氨酸的受体抑制剂可以抑制 CO 中毒小鼠海马的神经变性, 提示谷氨酸在 CO 中毒迟发性脑病中确有一定的作用。

有研究发现, CO 中毒可以使脑细胞以两种方式死亡, 即坏死和细胞凋亡^[15, 16]。脑细胞坏死主要发生在急性 CO 中毒所致的严重损伤之后, 病变以炎症反应和组织损伤为特点; 迟发性脑病则是在经历一段“正常”时期后才出现, 故推测神经组织细胞凋亡可能与本病关系较大。动物实验观察到大鼠脑部短暂性缺血之后, 海马 CA1 亚区的锥体神经元会在数天至数周的时间内发生选择性死亡。对于 CO 中毒后神经损害的具体机制仍不明了, 多数意见倾向于 CO 中毒对细胞的兴奋性毒性作用和氧应激增强诱导了细胞凋亡^[15]。

2.5 免疫功能异常和神经递质紊乱机制

近年来, 也有学者推测 CO 中毒迟发性脑病与免疫功能异常、神经递质紊乱有关。实验证实 CO 中毒患者外周血中 IgG、Th、Ts 均有显著变化, 且免疫制剂治疗本病效果不明显, 提示免疫功能异常对本病的发生有一定的影响作用。有研究对 CO 中毒迟发性脑病患者治疗前后血及脑脊液中 5-羟色胺、乙酰胆碱 (ACh)、多巴胺进行检测发现, 患者血中 5-羟色胺、ACh、多巴胺和脑脊液中 5-羟色胺、多巴胺水平明显降低, 而脑脊液 ACh 水平明显增高, 5-羟色胺、乙酰胆碱、多巴胺是重要的神经递质, 参与脑部中枢许多神经活动的调控, 提示 3 种神经递质在迟发性脑病的发生发展中具有一定作用^[17]。

2.6 NOS-NO 系统和 HO-CO 系统

一氧化氮 (NO) 在体内可由一氧化氮合酶 (NOS) 作用于 L-精氨酸而生成, 其本身是自由基, 过量产生和释放时可以引起

线粒体功能障碍、激活巨噬细胞并能诱导神经损害等^[8]。CO中毒后, 脑部 NOS-NO 系统的活性有明显改变, 提示 NO 可能在中毒后脑和心血管的氧化应激过程中发挥一定作用。大量研究表明, 在 CO 中毒对脑损伤的一系列反应过程中, NO 起着重要的介导作用, CO 的许多病理效应可能是通过 NO 发挥的, 使用 NOS 抑制剂能部分抑制 CO 的毒性效应^[19]。

随着 NO 研究的深入, 另一种新的细胞信使 CO 及 HO-CO 系统也得到了广泛关注和重视, CO 作为神经信使分子和 NO 有很多相似之处, 两者都能激活可溶性鸟苷酸环化酶 (sGC), 从而催化 GTP 生成 cGMP; 后者再刺激 cGMP 依赖性蛋白激酶、磷酸二酯酶或调节离子通道而呈现各种生理效应^[7]。CO 和 NO 这两种细胞信使是否参与了中毒迟发性脑病的形成, 尤其是 HO 系统作为机体防御系统的重要组成部分, 在 CO 中毒过程中究竟扮演何种角色均值得深入探索。由于这方面的研究刚刚起步, 对其作用机理的探讨仍多停留在假设阶段, 尚无直接证据显示其中奥秘, 需作更深层次的研究。

3 结论与展望

综上所述, CO 中毒及中毒迟发性脑病的研究虽然已积累了不少的资料, 但仍不能对其发生、发展的机制提出满意的解释。CO 中毒所致的迟发性脑病显然是多种因素作用的结果, 缺血、缺氧、自由基、细胞毒性作用以及神经递质或体液成分的变化都可能参与了本病的发生发展, 其临床表现也是以一组症状为特征, 很难早期、准确判断其具体病因, 从而给有效治疗带来极大困难, 预后亦难有改善。目前的研究大多局限在 CO 的缺血缺氧性损伤, 视野偏窄且很少从细胞和分子水平去深入探讨。而近年来的研究进展业已显示, CO 本身也是一种具有重要生理活性的细胞信使分子, 但从这个角度研究 CO 致病机理的尚无报道, 如从这一方面的研究进行突破, 可能会有助于阐明 CO 中毒迟发性脑病的发生机理, 从而使临床诊治水平有质的提高, 为彻底攻克 CO 中毒迟发性脑病带来新的机会和希望。

参考文献:

- [1] Walker E, Hay A. Carbon monoxide poisoning [J]. *B M J*, 1999, 319: 1082-1083.
- [2] Ernst A, Zibrak J D. Carbon monoxide poisoning [J]. *New Engl J Med*, 1998, 339 (22): 1603-1608.
- [3] Varon J, Malik P E, Fromm R E. Carbon monoxide poisoning: a review for clinicians [J]. *J Emerg Med*, 1999, 17 (1): 87-93.

- [4] Coburn R F. Mechanisms of Carbon monoxide toxicity [J]. *Preventive Med*, 1979, 8: 310-322.
- [5] Choi L I S. Delayed neurologic sequelae in carbon monoxide intoxication [J]. *Arch Neurol*, 1983, 40: 433-435.
- [6] 程友琴, 武姗姗. 一氧化碳: 新发现的细胞信使 [J]. *国外医学 生理病理科学与临床分册*, 1998, 18 (2): 106-109.
- [7] Maines M D. The heme oxygenase system: a regulator of second messenger gases [J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 1997, 37: 517-554.
- [8] Henry J A. Carbon monoxide: not gone, not to be forgotten [J]. *J Accid Emerg Med*, 1999, 16: 91-103.
- [9] Tumer M, Hamilton-Farnell M R, Clark R J. Carbon monoxide poisoning: an update [J]. *J Accid Emerg Med*, 1999, 16: 92-96.
- [10] Mirò ò, Casademont J, Barrientos A, et al. Mitochondrial cytochrome c oxidase inhibition during acute carbon monoxide poisoning [J]. *Pharmacology & Toxicology*, 1998, 82: 199-202.
- [11] Brown S D, Piantadosi C A. Recovery of energy metabolism in rat brain after carbon monoxide hypoxia [J]. *J Clin Invest*, 1992, 89: 666-672.
- [12] Thom S R. Dehydrogenase conversion to oxidase and lipid peroxidation in brain after carbon monoxide poisoning [J]. *J Appl Physiol*, 1992, 73 (4): 1584-1589.
- [13] Thom S R. Carbon monoxide-mediated brain lipid peroxidation in the rat [J]. *J Appl Physiol*, 1990, 68 (3): 997-1003.
- [14] Thom S R, Fisher D, Xu Ya, et al. Role of nitric oxide-derived oxidants in vascular injury from carbon monoxide in the rat [J]. *Am J Physiol*, 1999, 276 (3): H984-H992.
- [15] Piantadosi C A, Zhang J, Levin E D. Apoptosis and delayed neuronal damage after carbon monoxide poisoning in the rat [J]. *Experimental Neurol*, 1997, 147: 103-114.
- [16] Thom S R, Fisher D, Xue Y, et al. Adaptive responses and apoptosis in endothelial cells exposed to carbon monoxide [J]. *PNAS*, 2000, 97 (3): 1305-1310.
- [17] 顾仁骏, 张秀明, 尹景岗, 等. 5-羟色胺、乙酰胆碱和多巴胺测定在急性一氧化碳中毒后迟发性脑病中的意义 [J]. *中华神经内科学杂志*, 1999, 32 (3): 191.
- [18] Bredt D S, Snyder S H. Nitric oxide: a novel neuronal messenger [J]. *Neuron*, 1992, 8: 3-11.
- [19] Thom S R, Fisher D, Xu Ya, et al. Role of nitric oxide-derived oxidants in vascular injury from carbon monoxide in the rat [J]. *Am J Physiol*, 1999, 276 (3): H984-H992.

本刊加入“万方数据——数字化期刊群”的声明

为了实现科技期刊编辑、出版发行工作的电子化, 推进科技信息交流的网络化进程, 本刊现已入网“万方数据——数字化期刊群”, 所以, 向本刊投稿并录用的稿件文章, 将一律由编辑部统一纳入“万方数据——数字化期刊群”, 进入因特网提供信息服务。凡有不同意见者, 请另投他刊。本刊所付稿酬包含刊物内容上网服务报酬, 不再另付。

“万方数据——数字化期刊群”是国家“九五”重点科技攻关项目。本刊全文内容按照统一格式制作, 读者可上网查询浏览本刊内容, 并征订本刊。

《中国工业医学杂志》编辑部

2001年4月