

# 急性CO中毒家兔血液流变学变化及其意义探讨

温 韬<sup>1</sup>, 赵金垣<sup>1</sup>, 李 丹<sup>2</sup>, 文宗耀<sup>2</sup>

(1. 北京大学第三医院职业病研究中心, 北京 100083; 2. 北京大学医学部血液流变学教研室, 北京 100083)

**摘要:** 目的 探讨血液流变学在急性CO中毒中的变化及在中毒迟发性脑病发病中的可能作用。方法 通过腹腔注射CO制备家兔中毒模型, 动态检测染毒动物21d内血液粘度、红细胞变形性和取向、红细胞压积的变化, 并进行全血细胞分析。结果 家兔染毒后即刻血液粘度、红细胞压积明显降低, 以低切变率下最为显著; 染毒1d后, 血粘度和压积呈现升高趋势, 3~14d时差异均有显著性; 红细胞变形性在染毒后1~3d内显著降低, 后期逐渐恢复; 取向无明显变化。结论 CO染毒后家兔血液粘度和红细胞压积呈持续增加趋势, 从而可导致血流减慢和阻力增加, 可能是加重脑部损伤, 诱发迟发性脑损伤的重要原因之一。

**关键词:** 一氧化碳中毒; 迟发性脑病; 血液流变学; 全血粘度;

中图分类号: R595. 1; R446. 11 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X(2003)04-0195-04

## Hemorheologic changes in the blood of CO-treated rabbits and its significance

WEN Tao<sup>1</sup>, ZHAO Jin-yuan<sup>1</sup>, LI Dan<sup>2</sup>, WEN Zong-yao<sup>2</sup>

(1. *Research Center of Occupational Medicine, Peking University Third Hospital, Beijing 100083, China;* 2. *Department of Hemorheology, School of Basic Medical Sciences, Peking University, Beijing 100083, China*)

**Abstract:** **Objective** To investigate the hemorheological changes in the blood of acute CO-poisoned rabbits and its possible role played in delayed neuropsychological sequelae (DNS) after CO poisoning. **Method** The animal model was made by intra-peritoneal injection of high-dose CO in rabbits then gave a successive monitoring on whole blood viscosity, erythrocyte deformity and orientation index, hematocrit as well as whole blood cells in a 21-day period. **Result** The whole blood viscosity decreased significantly immediately after CO treated ip, especially at low shear rate, the hematocrit also declined remarkably in the early stage after CO treatment. But 1 day later, there was a prominent elevation of both indexes until 14th day following CO injection ip. Erythrocyte deformity index went down distinctly in the first 3 days after CO poisoning but recovered in latter period. **Conclusion** The results suggest that acute CO poisoning exert a harmful influence on hemorheology, a long-term elevation of blood viscosity and hematocrit might result in a slow blood stream and high vascular resistances, which would in turn aggravate brain hypoxia and serve as an underlying pathogenesis of delayed neuropsychological sequelae after CO poisoning.

**Key words:** Delayed neuropsychological sequelae (DNS); Hemorheology; Whole blood viscosity

急性CO中毒对神经系统损害最为严重,可引起脑缺氧缺血、脑水肿及神经细胞变性坏死等一系列恶性后果,并可在部分患者中引起迟发性脑损伤,该病患者常伴有高龄、既往心脑血管病史、高血压及长时间昏迷等高危因素<sup>[1,2]</sup>,这些都是对脑循环极为不利的条件。由此推测CO中毒后脑部血管改变、微循环障碍等可能是本病发生机制中的一个重要环节。血液流变学是研究血液细胞成分、血浆的变形和流动性以及血管结构的流变特性的一门科学,在高血压、脑梗塞等心、脑血管疾病的研究中具有重要价值<sup>[3]</sup>,在CO中毒及迟发性脑病的研究中尚未见报道。本研究

拟通过检测急性CO中毒动物的血液流变学变化,探讨血液成分及微循环改变对迟发性脑病的可能影响作用。

### 1 材料和方法

#### 1.1 动物及CO中毒模型制备

普通级健康、雄性北京大耳白兔,体质量2.0~2.5kg(北京大学医学部动物中心提供),随机分成CO染毒组和对照组。染毒组动物采用腹腔间隔注射CO法染毒(99.95%纯品CO气体,由北京燕山石化气体公司提供),首次剂量200ml/kg;后按6h间隔追加注射3次,剂量100ml/kg,以染毒家兔血HbCO水平为指标判断中毒程度,并观察其症状及体征。对照组按同样方法注射空气。

#### 1.2 检测方法

收稿日期: 2003-02-13

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30070651)

作者简介: 温韬(1975-),男,安徽合肥人,硕士,现工作单位为北京佑安医院肝炎研究所。

实验动物根据观察时间分为 CO 染毒后即刻（末次注射 CO 后 1 h 内）、染毒后 1 d、3 d、5 d、7 d、14 d 和 21 d 各时间点，分别从耳缘静脉取血 2 ml，肝素抗凝。全血粘度测定：抽取 1 ml 抗凝血测 150 s<sup>-1</sup>、120 s<sup>-1</sup>、60 s<sup>-1</sup>、10 s<sup>-1</sup>、5 s<sup>-1</sup> 切变率下的粘度变化（LBY-N6A 型旋转式血液粘度计，普利生公司）；同时测红细胞总变形指数和取向指数（LBY-BX2 型激光衍射仪，普利生公司）。红细胞压积测定：用微量压积管吸取 10 μl 全血，在 3F-2 型多功能微量高速离心机（北京医用离心机设备中心）上以 10 000 r/min 的速度，离心 10 min，然后测定压积。全血细胞分析：取 0.1 ml 全血在 F-820 血球计数仪（820, Sysmex, Japan）上测定红细胞（RBC）数、白细胞（WBC）数、血红蛋白（HGB）含量、血小板（PLT）数等。

表 1 CO 染毒家兔不同时间不同切变率下全血粘度变化 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 The dynamic changes of whole blood viscosity at variable shear rate in the blood of CO-treated rabbits ( $\bar{x} \pm s$ ) mPaS

	n	5s <sup>-1</sup>	10s <sup>-1</sup>	120s <sup>-1</sup>	150s <sup>-1</sup>
control	5	6.787±0.725	6.092±0.836	2.966±0.134	2.788±0.286
CO exposed group					
1 h	5	4.127±0.751**	4.050±0.674*	2.713±0.195	2.587±0.330
1 d	5	6.742±1.432	6.615±0.788	2.950±0.268	2.937±0.243
3 d	5	8.352±0.684**	7.893±0.793*	3.170±0.133*	3.247±0.086*
5 d	5	8.612±0.765**	7.997±0.553*	3.159±0.246	3.235±0.210
7 d	5	9.101±1.145**	8.310±0.694**	3.346±0.368	3.224±0.371
14 d	5	8.289±0.644*	7.801±0.547*	3.232±0.340	3.195±0.243
21 d	5	8.126±1.580	7.214±1.420	3.209±0.264	3.098±0.132

\* P<0.05, \*\* P<0.01 (versus control)

### 2.2 红细胞变形指数 (DI)、取向指数 (OI)、压积 (HCT) 变化

由表 2 可见，实验组动物在 CO 染毒后红细胞变形性急剧下降，5 d 后方见恢复。实验组动物染毒后

红细胞取向指数无明显变化，与对照组相比差异无显著性。CO 染毒后家兔红细胞压积迅速降低，差异有非常显著性；染毒后 1 d 呈现升高趋势并持续 21 d 之久，和对照组相比差异非常显著。

表 2 CO 染毒家兔不同时间 DI、OI、HCT 变化 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Changes of erythrocyte deformability index (DI), orientation index (OI), hematocrit (HCT) in the blood of CO-treated rabbits ( $\bar{x} \pm s$ )

	n	DI	OI	HCT
control	6	50.32±0.367	32.8±0.417	35.97±0.653
CO exposed group				
1 h	6	44.04±0.979**	32.4±0.246	29.05±1.661**
1 d	6	45.84±0.477**	31.9±0.375	36.08±1.724
3 d	6	48.22±0.554*	32.5±0.403	40.65±1.250**
5 d	6	49.58±0.936	30.7±0.227	41.33±1.572**
7 d	6	49.91±0.735	33.1±0.476	40.87±1.519**
14 d	6	49.76±0.767	31.7±0.336	39.63±1.369**
21 d	6	50.04±0.984	32.6±0.251	38.53±0.876**

\* P<0.05, \*\* P<0.01 (versus control)

### 2.3 全血细胞分析结果

动物染毒后 21 d 内，血液细胞成分有一定波动，表现为红细胞数、血红蛋白均呈增加趋势，但差别无显著性。

### 3 讨论

血液流变学是宏观、微观、亚微观不同层面上研究

血液成分和血浆及与血液直接接触的血管结构流变特性的一门科学。其中全血粘度是反映血液流变学基本特性的指标之一，由于血液是具有屈服应力的非牛顿流体，全血粘度不仅随切变率的不同而改变，即使在同一切变率下，也因自身许多因素，如红细胞压积和浓度、红细胞的变形和聚集等的影响而升降，它对于血液

凝聚、血栓形成及血细胞流变学有非常重要的影响,它的异常往往先于疾病的发生,故具有重要的临床意义<sup>[3]</sup>。虽然全血粘度本身因影响因素太多而缺乏特异性,但却是反映血流变的主要指标,尤其在脑的微循环方面,血粘度对组织灌流可能起着决定性作用,高粘度状态会使局部脑组织出现微循环灌注不足,从而严重影响脑正常功能并能加重原有的损伤<sup>[4,5]</sup>。

一般认为,红细胞压积和数量及其聚集作用是影响血液在低切变率下的粘度变化和微循环灌注状态的主要因素。红细胞压积增加,则使血液粘度增加,血流量相应降低,从而影响组织灌流<sup>[4]</sup>。全血粘度还取决于红细胞变形性、取向和聚集等因素,其中以红细胞的变形性尤为重要,它是影响血液流动和高切变率下全血粘度变化的重要因素;良好的红细胞变形性也是微循环灌注的必要条件,红细胞变形性降低,易造成血流阻力增加,微循环灌注不足,并加重组织缺血缺氧等,从而引起一系列病理变化<sup>[3]</sup>。

本研究结果显示 CO 染毒动物的全血粘度在低切变率和高切变率下都有异常改变,其中以低切变率下的改变最为明显。全血粘度呈现一个先显著降低后明显增高的趋势,并持续维持 21 d 之久,此种持续存在的血液高凝滞性可能是急性 CO 中毒后脑循环异常的特征性变化之一。实验结果显示红细胞压积的变化亦呈由低到高的变化趋势,和全血粘度的变化一致,提示红细胞压积变化可能是急性 CO 中毒后全血粘度改变的重要原因之一。

红细胞总变形指数在急性 CO 中毒早期(3 d 内)显著下降,可能是引起高切变率下全血粘度改变的重要原因之一。红细胞变形性取决于红细胞内粘度、红细胞几何形状、红细胞压积及血管口径等,由于 CO 和血红蛋白有极高的亲和力,形成碳氧血红蛋白除可致机体严重缺氧外,对红细胞的内粘度亦能产生重要影响,加上酸中毒、红细胞压积改变等不利因素,均会使红细胞变形性降低,进而影响全血粘度及血流改变。

研究结果显示,影响红细胞变形性的另一重要因素红细胞取向指数未见明显变化,提示红细胞几何形状在 CO 中毒期间没有显著改变。全血细胞分析结果亦未见显著差异,提示 RBC、WBC 及 PLT 等数量变化对血液粘度影响不大。

根据上述实验结果可见,CO 中毒动物全血粘度和红细胞压积异常增高,红细胞变形指数下降,其与 CO 中毒所致的缺氧、酸中毒和氧自由基损伤等因素互为因果,形成恶性循环,进一步加剧血流淤滞,导

致微循环灌注不足和阻力增加,从而成为加重脑损伤或诱发继发性脑血管疾病的重要病理生理基础。

大量研究表明,CO 中毒迟发性脑病最为典型的病理改变为:苍白球软化、坏死,海马细胞层广泛、严重变性坏死以及大脑白质出现广泛或局灶性的脱髓鞘病变等<sup>[6,7]</sup>。这些部位解剖上的共同特点是血管吻合支均不发达,且多位于供血薄弱区,如大脑中动脉和皮质动脉是脑部的主要供血系统,而苍白球则位于大脑中动脉末端的边缘地带,故在缺血缺氧时最易发生软化等损伤性病变;海马、内囊和基底神经节等区域的血供则来自颈内动脉系,如大脑前动脉、大脑中动脉、脉络膜前动脉和纹状体内囊动脉等,毛细血管网在这些部位的分布也不均匀,为壳核>尾状核>海马、苍白球>内囊等,故一旦发生缺血性改变,海马和内囊受累最为明显;白质处于大脑皮层长髓支和白质深穿支供血交界区,其吻合支更少,毛细血管数量仅为灰质的 1/3,是脑中血液灌流量相对较少的区域<sup>[8]</sup>。上述血供特点决定了这些区域对缺血缺氧十分敏感,当影响血流及微循环的因素,如血粘度增高、血管舒缩异常等情况出现时,更易诱发相关部位出现损害性病变。

上述病理解剖学特点,结合迟发性脑病的假愈期表现,可以推测:急性 CO 中毒在中枢神经系统严重受到缺氧性损伤的基础上,可造成血粘度异常增高;后者能明显影响脑血流,加剧组织灌注不良和微循环障碍,进一步恶化组织缺氧缺血状态,成为继发性神经损害的病理基础。不少研究结果显示的高龄、心脑血管病史、长时间昏迷等迟发性脑病高危因素的共同特点,也多与脑循环障碍有关,与本研究结果十分吻合。此外,急性 CO 中毒引起血粘度异常增高至形成微循环障碍需要一定时间,这也符合临床上迟发性脑病“假愈期”的发病特点。由此提示,继发性的脑循环障碍及由此引起的各种病理改变可能是 CO 中毒迟发性脑病发生的关键环节。

CO 中毒与缺血缺氧的病理生理特点十分相似,但 CO 对流变学的影响显然有其特征性变化,本研究首次发现在 CO 中毒早期全血粘度和红细胞压积呈下降反应,后期才逐渐增高至异常水平,而缺血缺氧早期并无此变化。这一结果提示,CO 中毒引起机体损害的机制有其特异之处,可能与 CO 生理学作用特点有关。近年来,大量研究表明 CO 是生物体内重要的气体信使分子之一,具有类似于 NO 内皮舒张因子的生理特性,并在细胞分泌、松弛血管平滑肌、神经传导方面起着重要的调节作用<sup>[9,10]</sup>。正常状态下,机体

会产生少量的内源性 CO，并参加机体几乎所有系统的调节作用，属正常生物化学过程的一部分。大量 CO 进入机体，除可迅速与含铁色素蛋白结合，导致相应的蛋白或酶类失活而引起中毒外，一定浓度的游离 CO 亦可能同时发挥对机体的生理调节作用，使中毒所致的缺氧和酸中毒对血粘度的影响被抵消，这可能是中毒早期血液粘度和红细胞压积下降的重要原因。随着 CO 从机体逐步排出，继发性缺血缺氧所致血液流变学的改变才开始显现，临床上可见到急性 CO 中毒死亡病人血液不易凝固，即可能与 CO 的这种生理特性有关。

CO 中毒早期全血粘度和红细胞压积显著下降也从侧面证实了 CO 中毒有不同于单纯缺氧之处，提示 CO 气体信使分子在急性 CO 中毒及中毒迟发性脑病发生中扮演的角色值得进一步探讨，这可能是 CO 中毒迟发性脑病一条新的研究线索，是今后 CO 中毒研究的一个新方向。

综上所述，血液流变学参数变化除可作为临床预测迟发性脑病发生的一个重要指标外，对临床防治迟发性脑病也有重要意义，如在急性 CO 中毒后及时给予疏通血流、改善脑循环等措施可能是防治迟发性脑

病的一个关键措施。

参考文献:

[1] Raub JA, Mathieu NF, Hampson NB, et al. Carbon monoxide poisoning—a public health perspective [J]. *Toxicology*, 2000, 145 (1): 1-14.

[2] 王忱, 王娟, 邵丽春, 等. 急性一氧化碳中毒迟发脑病发病相关因素分析 [J]. *中华流行病学杂志*, 2000, 21 (3): 21-24.

[3] 赵春亭, 赵子文. 临床血液流变学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1997, 18-30.

[4] 王桂松, 罗其中. 血液流变学在脑损伤后的变化及其相互影响 [J]. *国外医学神经病学神经外科学分册*, 1994, 21(43): 200-202.

[5] 张为, 杨树源, 王明璐. 重型颅脑外伤后血液流变学变化的研究 [J]. *中华神经外科杂志*, 1993, 9 (1): 30-32.

[6] Lee MS, Marsden CD. Neurological sequelae following CO poisoning: Clinical course and outcome according to the clinical types and brain computed tomography scan findings [J]. *Mov Disord*, 1994, 9 (5): 550-558.

[7] Choi IS. Delayed neurological sequelae in CO intoxication [J]. *Arch Neurol*, 1983, 40: 433-435.

[8] 曾习鲁, 高摄渊. 脑血管解剖学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1990, 72-90.

[9] Marks GS, Brien J F, Nakatsu K, et al. Does carbon monoxide have a physiological function? [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 1991, 12: 185-188.

[10] Verma A, Hirsch DJ, Glatt CE, et al. Carbon monoxide: a putative neural messenger [J]. *Science*, 1993, 259: 381-384.

## 用美罗华治疗恶性淋巴瘤发现 亚急性肝坏死 1 例报告

### Subacute hepatonecrosis found in treatment of malignant lymphoma with Mabthera—A case report

富博

(沈阳市第九人民医院, 辽宁 沈阳 110024)

患者, 男, 50 岁, 半年前因恶性淋巴瘤(非何杰金氏病)行右半结肠切除术。病故前用美国产美罗华(Mabthera)——利妥普单抗注射液进行化疗, 每周 1 次, 连续 7 周, 剂量为 100 mg/10 ml×2 瓶, 500 mg/50 ml×1 瓶美罗华加入 500 ml 0.9% 生理盐水中, 静脉滴注。利妥普单抗是一种联合鼠/人的单克隆抗体, 适用于复发或化疗抵抗 B 淋巴细胞型的非何杰金氏淋巴瘤病人, 其副作用仅观察到肝功能参数的轻微、暂时上升。

该患者在静滴 7 周后即出现了口腔溃疡、恶心、呕吐、腹胀、巩膜及皮肤黄染症状, 此时来我院就诊。实验室检查, 丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 36 U/L, 天门冬氨酸转氨酶 (AST) 70 U/L, 总胆红素 (TBil) 180 μmol/L。超声检查, 肝右叶厚度 7.2 cm, 其形态大小未见异常, 排除肝外梗阻性黄疸。10 d 后 ALT 33 U/L, AST 70 U/L, 而 TBil 明显升高至 356 μmol/L。

通过实验室动态检查结果可以看出, 血清酶有逐渐减低趋势, 而胆红素却迅速升高, 出现了“酶胆分离”现象, 经专家诊断为亚急性肝坏死。后虽经多种药物进行保肝治疗, 仍不见好转, 全身黄染进行性加重, 并出现了出血倾向、呕吐咖啡样内容物; 超声提示肝脏逐渐缩小, 肝右叶厚度降至 5.6 cm, 且肝内结构紊乱, 血管走行迂曲。死亡前一周 CT 发现肝内多发转移灶, 腹腔淋巴结肿大, 脾脏肿大, 并出现腹水。经一个月的诊断和治疗, 病人最终因肝昏迷而死亡。

讨论 药物引起的亚急性肝坏死较少见, 并与用药剂量有关<sup>[1]</sup>。该患者既往乙肝病史, 在术后半年进行的化疗中应用了多种药物, 在最后用美罗华的治疗过程中患者家属要求增加用药时间(正常用药为 4 周, 而其连续用药为 7 周), 从而增加了药物对机体的毒作用, 使受损的肝细胞再次受到攻击, 导致肝衰竭的产生。肝衰竭有共同的临床表现, 如消化道症状、肝性脑病、黄疸逐渐加深, 出血倾向、腹水, 肝脏逐渐缩小<sup>[2]</sup>。该患者的疾病发生发展过程与其相一致。

该患者在用美罗华化疗后出现了肝衰竭, 但这一结局可能是由多种因素造成的, 且我们也仅发现 1 例, 其对肝脏的损害临床上还需密切观察。

参考文献:

[1] 彭文伟. 传染病学 [M]. 第 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 1990, 18.

[2] 骆抗先. 乙型肝炎——基础和临床 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1996, 466.