

· 综述 ·

CYP2E1 和 GST 基因多态性对二甲基甲酰胺代谢及毒性的影响

徐承敏 (综述), 钱亚玲, 张幸 (审述)

(浙江省医学科学院卫生学研究所, 浙江 杭州 310013)

摘要: 二甲基甲酰胺 (DMF) 是一种广泛应用的工业原料。DMF 的毒性与其在体内的代谢过程有关。CYP2E1 是 DMF 的主要 I 相代谢酶, II 相代谢酶谷胱甘肽-S-转移酶 (glutathione S-transferase, GST) 则可能在 DMF 的解毒过程中起重要作用。代谢酶的基因多态性对毒物的代谢及毒作用有较大的影响。本文就 CYP2E1 和 GST 基因多态性与 DMF 的代谢及毒性的关系进行综述。

关键词: 二甲基甲酰胺; 细胞色素 P450 2E1 (CYP2E1); 谷胱甘肽-S-转移酶 (GST); 基因多态性

中图分类号: R994.3; Q591 **文献标识码:** A **文章编号:** 1002-221X (2007)01-0038-03

Correlation between genetic polymorphism in CYP2E1, GST and toxicity of dimethylformamide

XU Cheng-min, QIAN Ya-ling, ZHANG Xing

(Institute of Hygiene, Zhejiang Provincial Academy of Medical Sciences, Hangzhou 310013, China)

Abstract: Dimethylformamide (DMF) is an organic solvent widely used in industries such as synthetic leather, synthetic fiber and paint production. The toxicity of DMF is closely linked to their metabolism in organisms. Cytochrome P450 2E1 (CYP2E1) is one of the main phase I metabolic enzymes involved in biotransformation of DMF, while glutathione S-transferase (GST) is a phase II enzyme which may play an important role in the detoxification of DMF. The metabolism and the toxicity of chemicals could be much modified by the genetic polymorphism of metabolic enzymes. This paper briefly reviews the impact of the genotypes of CYP2E1, GST on the metabolism and toxicity of DMF.

Key words: Dimethylformamide; Cytochrome P450 2E1 (CYP2E1); Glutathione S-transferase (GST); Genetic polymorphism

人体对毒物的反应存在较大的个体差异, 这种差异的原因之一是由于遗传因素改变了代谢酶和/或受体的表达。毒物代谢酶的基因多态性可改变毒物在体内的代谢。细胞色素 P450 (cytochrome P450, CYPs) 和谷胱甘肽-S-转移酶 (glutathione S-transferase, GST) 是参与外来化学物在体内代谢最重要的两类酶。近十几年来的研究发现, CYPs 和 GST 具有基因多态性。基因多态性可影响酶的表达水平、结构或催化活性, 因而能影响机体对毒物的易感性。分析这些基因的多态性可有助于理解暴露危险在人群中的分布, 估算易感人群因暴露而造成的危险度, 也可用于预测个体由于暴露的危险性。

二甲基甲酰胺 (dimethylformamide, DMF) 是一种良好的有机溶剂, 广泛应用于纤维、皮革、染料及制药等工业生产中。DMF 对人体的危害主要是胃刺激作用和肝脏损害^[1]。研究表明, DMF 的毒性与其在体内的代谢密切相关。本文将就 CYPs 和 GST1 的基因多态性对 DMF 的代谢及毒性的影响进行综述。

1 DMF 的代谢途径及主要代谢酶

DMF 在体内的代谢首先由 CYP2E1 催化, 将其甲基羟基化, 生成 *N*-羟甲基-*N*-甲酰胺 (N-hydroxymethyl-N-methylformamide, HNMF), 然后部分 HNMF 分解为甲基甲酰胺 (N-methylformamide, NMF) 和甲醛^[2]。NMF 可进一步羟化, 生成羟甲基甲酰胺 (N-hydroxymethylformamide, HMF)。另一方面,

HNMF 或 NMF 在 CYP2E1 催化作用下, 可生成一种活性中间产物, 该物质可能是异氰酸甲酯 (methylisocyanate, MIC), 也可能是 *N*-甲基氨基甲酸, 该中间产物可与谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 结合生成 *S*-(*N*-甲基氨基甲酰) 谷胱甘肽 (SMG), 并最终形成无毒的 *N*-乙酰-*S*-(*N*-甲基甲酰胺) 半胱氨酸 (AMCC) 排出体外^[3]。体内和体外的实验均已证明, NMF 的毒性较 DMF 大; DMF 代谢过程中, 活性中间产物与 GSH 结合可以认为是解毒过程。GST 是催化 GSH 与亲电子的外源物结合的二聚体酶, 并可灭活外源物, 促使它们排出体外, 因此 GST 在 DMF 的代谢过程中可能起重要的作用。DMF 在人体内的代谢过程及主要产物见图 1^[3]。

2 CYP2E1 基因多态性

由于 CYP2E1 的底物大多为一些分子量低、极性较大、本身并无毒性或致癌性的物质, 但这些物质在体内经 CYP2E1 作用, 可氧化代谢成毒物或致癌物, 严重危害人体的健康。CYP2E1 在职业相关的致癌物如氯乙烯、苯、丙烯腈和丁二烯的活化过程中起重要的作用^[4]。因此 CYP2E1 在毒理学中受到广泛关注。

研究表明人的 CYP2E1 基因存在多态性, 其多态性位点多在基因非编码区。现已发现 CYP2E1 基因在非编码区至少存在 6 种限制性长度多态性 (RFLP), 例如 TaqI, PstI, RsaI, DraI, G-35T, 插入突变和 T-297A 等。CYP2E1 多态性基因在不同种族的人群中分布频率见表 1^[5,8]。DraI RFLP 研究表明野生型基因 (用 D 表示) 在第 6 个内含子区域存在 DraI 的内切位点, 而突变型基因 (用 C 表示) 则无 DraI 位点。另一方面,

收稿日期: 2006-03-03; 修回日期: 2006-06-05

基金项目: 浙江省自然科学基金 (NO. Y204075)

作者简介: 徐承敏 (1974-), 男, 助理研究员, 主要从事职业

卫生研究工作

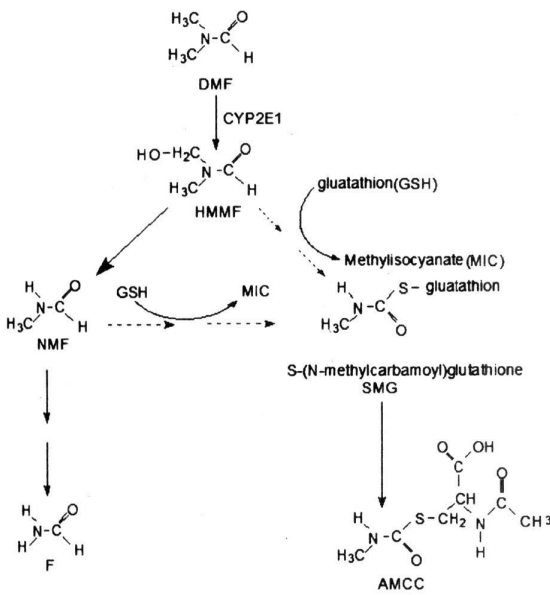


图1 DMF在人体内的代谢过程

RsaI RFLP 研究表明野生型基因 (用 c1 表示) 存在 RsaI 内切位点, 而突变型基因 (用 c2 表示) 的 RsaI 位点消失。目前许多学者都在研究 *CYP2E1* 基因多态性是否会影响到一些疾病的发病率, 例如由于服用药物或因工作场所或环境化学物的暴露所引起的肝脏损害和肿瘤等。由于 PstI/RsaI 和 DraI RFLP 影响 *CYP2E1* 表达, 并存在种族差异, 因而在与疾病的发生关系中研究较多。

表1 不同种族人群中 *CYP2E1* 遗传多态性等位基因位点突变

多态性等位基因	内切酶	多态性位点位置	等位基因位点突变频率		
			白人	东方人	黑人
c1/c2	RsaI/RsaI	5'端旁侧区域 -1019C→T -1259G→C	0.05~0.08	0.19~0.24	0.02~0.03
H→I	RsaI	内含子5	0.18	0.43	
D→C	DraI	内含子6 -7668T→A	0.10~0.11	0.24~0.26	0.08
	TaqI	内含子7	0.10	0.18	
DNA插入突变	DraI XbaI	在-2270到-1672之间	0.069		0.31

3 GST 基因多态性

人类的 *GST* 基因是一个超基因家族。它能催化谷胱甘肽与多种亲电子底物结合, 从而消除亲电子外源化合物和氧化应激所引起的危害作用。人 *GST* 酶家族分为 Alpha (A)、Mu (M)、Pi (P)、Theta (T) 和 Zeta 等 5 类⁹, 每一类又包括具有重叠结构特征的几种同工酶。目前在人组织中, A 家族有 4 种同工酶, 即 *GSTA1*、*GSTA2*、*GSTA3* 和 *GSTA4* 等。M 家族则有 3 个亚家族, 即 *GSTM1*、*GSTM2* 和 *GSTM3* 等。*GSTM1* 有 3 个等位基因 *GSTM1*0*、*GSTM1*A* 和 *GSTM1*B*。*GSTM1*0* 是基因缺失型的, *GSTM1*A* 与 *GSTM1*B* 在第 7 个外显子处有一碱基不同。*GSTM3* 有 2 个等位基因, 即 *GSTM3A* 和

GSTM3B。*GSTP* 主要有 3 个亚家族, 其中 *GSTP1* 和 *GSTP2* 的代谢底物是酚类化合物。*GSTP1* 有 4 个等位基因, 即 *GSTP1*A*、*GSTP1*B*、*GSTP1*C* 和 *GSTP1*D*。T 家族则有 2 个基因, 即 *GSTT1* 和 *GSTT2*。*GSTT1* 基因有 2 条等位基因, *GSTT1*0* (*GSTT1* 基因缺失型), *GSTT1*A*。以上这些多态性可能导致化学致癌物的代谢活化在个体间存在较大的差异。在 *GST* 多态性的研究中, 以 *GSTM1* 和 *GSTT1* 的人群多态性与疾病易感性的关系研究为主。*GSTM1* 在有毒化学物的解毒过程中起重要的作用^[7]。*GSTM1*0* 是研究最多的一种基因缺失型的 *GST* 酶, 具有 *GSTM1*0* 基因型的个体对活性亲电子中间代谢物的解毒能力降低, 因此 *GSTM1*0* 与许多疾病的易感性相关。*GSTT1* 有两种相反的作用, 既可以活化外来化学物, 也可以对外来化学物进行灭活。*GSTT1*0* 对几种化学致癌物的解毒能力减弱, 包括 1,3-丁二烯、甲基溴和环氧乙烷等。与此相反, 具有 *GSTT1* 酶的个体可与 *GSH* 结合催化二氯甲烷产生致突变的代谢物。*GST* 基因型与疾病表型的关系或许可以反映等位基因和细胞在遗传上的损伤及靶基因特定的突变之间的关联。一般而言, *GSTM1*0* 和 *GSTT1*0* 具有高度的患病危险性。

4 CYP2E1 基因多态性与 DMF 代谢及其毒性易感性的关系

从 DMF 在体内的代谢过程来看, *CYP2E1* 起关键酶的作用。目前已有学者研究 *CYP2E1* 基因多态性对尿中 DMF 代谢产物的影响。Nomiya^[9] 等对暴露于 DMF 的 13 位志愿者做了 *CYP2E1* PstI/RsaI RFLP 分析, 发现基因型为 c1 纯合子者与 c2 杂合子者的 NMF 半衰期差异没有统计学意义, 而且在有 c2 等位基因与无 c2 等位基因者之间, NMF 半衰期差异也无统计学意义。但在 13 位志愿者中, 只有一位志愿者的基因型为 c2 纯合子, 其经吸入暴露的 NMF 半衰期为 3.2 h, 较 c1 纯合子平均 1.58 h 和 c1 杂合子平均 1.84 h 时间延长。由于无法进行统计分析, 所以也无法确定基因型为 c2 纯合子者对 DMF 代谢的影响, 而且该研究的样本量太小, 不能准确反映 *CYP2E1* 基因型在人群中的分布。另外, 在对氯唑沙宗经口清除率的研究中, Yamazaki^[10] 发现 c2 纯合子 ($n=13$, 平均为 147 ml/min) 显著低于 c1 纯合子 ($n=18$, 平均为 238 ml/min) 和 c2 杂合子 ($n=19$, 平均为 201 ml/min)。从该研究看, c2 等位基因对代谢的影响可能是一隐性基因。如果该观点成立, 则具有 c2 纯合子基因型者, 外来化学物代谢过程变慢, 代谢产物在体内停留的时间延长。对 DMF 而言, 这是否意味着 NMF 在体内滞留时间延长, 而间接造成肝脏的损害? 因此有必要进一步研究 c2 等位基因对 DMF 代谢及毒性的影响。

最近在 *CYP2E1* 基因非编码区发现存在 DNA 插入突变 (**1C/*1D*), 其基因型可分为 *CYP2E1*1C/*1C*、*CYP2E1*1C/*1D* 和 *CYP2E1*1D/*1D*。Nomiya^[11] 等研究了 *CYP2E1* 插入突变对 44 名 DMF 作业工人 (男 20 名, 女 24 名) 尿中 DMF 代谢产物 NMF 浓度的影响, 其结果见表 2。

由表 2 可以看出, 基因型为 **1D* 杂合子者的 DMF 暴露浓度和尿中 NMF 的浓度均比 **1C* 纯合子者低, 但根据 DMF 浓度与 NMF 浓度作回归方程, 二者回归方程的斜率并没有统计学意

义。在排除车间空气 DMF 浓度和其他因素影响后, 多元回归分析发现, 具有 *ID 基因型者, 肥胖和酒精摄入并不能显著改变尿中 NMF 的量。因此作者认为插入突变对尿中 NMF 水平没有影响。当然对 DMF 的生物转化过程研究, 应该研究血中代谢物的动力学, 而不是仅仅测定尿中的代谢物。

Chieli 等^[12]报道用丙酮作 CYP2E1 的诱导剂可增加 DMF 对小鼠的毒性。Amato G 等^[13]认为在暴露工人中, CYP2E1 表达水平高或不足可能导致 DMF 毒性增加或降低。因此 CYP2E1 基因型的不同可能导致 DMF 对不同个体产生不同的毒作用。

表 2 44 名 DMF 作业工人 CYP2E1 基因型分布与尿中 NMF 浓度的关系

项目	CYP2E1 *1C/ *1C (n=22)		CYP2E1 *1C/ *ID (n=21)		CYP2E1 *ID/ *ID (n=1)
	\bar{x}	s	\bar{x}	s	\bar{x}
年龄	40.1	13.0	40.4	12.1	41.0
身高 (cm)	160.6	8.8	160.3	8.7	155.4
体重 (kg)	58.1	12.3	58.1	10.2	58.0
BMI (kg/m ²)	22.4	3.3	22.5	2.6	23.7
DMF 暴露浓度 [△] (ppm)	4.3	2.4	1.8 *	3.9	21.9
尿中 NMF 浓度 [△] (mg/g 肌苷)	12.2	2.3	6.5 *	2.7	16.5

与 CYP2E1 *1C/ *1C 组相比, *P<0.01; △为几何平均数

5 GST 基因多态性与 DMF 代谢及其易感性的关系

由于 GST 能催化 GSH 与一系列亲电子化合物 (包括各种致癌物) 之间进行结合反应。GST 对亲电子性致癌物、外源性化合物和有毒的代谢产物有重要的去毒作用和保护作用。DMF 在代谢过程中会产生活性代谢物并与 GSH 结合。动物实验已经证实 DMF 的染毒剂量越大, 肝脏 GSH 损耗越多, 血清酶高峰值越大, 肝损伤越严重^[14]。因此 GST 的催化活性在 DMF 代谢过程中的作用不容忽视。

Luo 等^[15]对某树脂合成厂 66 名 DMF 接触工人的肝功能及慢性肝病与 GST 基因多态性的关系进行了研究。研究表明 GSTT1 *0 (缺失型, null genotype) 工人不正常肝功能及慢性肝病的发病率显著高于 GSTT1 (阳性, positive genotype)。与 GSTT1 相比, GSTT1 *0 不正常肝功能和慢性肝病的校正相对危险度 (AOR) 均为 4.41; 而与 GSTM1 相比, GSTM1 *0 不正常肝功能和慢性肝病的 AOR 分别为 1.11 和 2.63。对肝功能、GSTT1 基因型、DMF 暴露情况及相关指标进行多元回归分析, 发现不正常肝功能与暴露程度、GSTT1 基因型有关, 而且在高暴露工人中, 暴露与 GSTT1 缺失型对不正常肝功能具有协同作用。因此 DMF 所致肝损伤与 DMF 暴露程度及 GSTT1 基因型有关。

在对吸烟者的研究中发现 GSTM1 活性的缺陷可增加姐妹染色单体交换 (SCE) 频率。另外在经过 1,2-环氧树脂-3-丁烯 (1,2-epoxy-3-butene) 处理后, 引起外周血中淋巴细胞 GSTT1 活性缺陷可增加 SCE 的频率。由此可见, GST 活性缺陷与某些毒物的遗传毒性存在相关性。Seiji^[16]等发现 DMF 暴露与 DMF 暴露工人外周血淋巴细胞 SCE 有相关性。由于 SCE 是遗传毒性的最敏感指标之一, 因此 DMF 可能具有遗传毒性。但

与 Seiji 等的结果相反, Cheng^[17]等对 85 名表氯醇 (epichlorohydrin) 和 DMF 暴露工人分析发现, 在吸烟者中 DMF 高水平暴露与低水平暴露者之间 SCE 频率差异没有统计学意义。与此结果相似, 在非吸烟者中 DMF 暴露水平与 SCE 频率也未发现有相关性。因此, DMF 与外周血淋巴细胞 SCE 频率及 GST 的基因型之间的关系有待于进一步研究。

由于 GSH 能与 DMF 代谢活性中间产物 (MIC) 结合, 降低 MIC 对肝肾等器官和细胞的毒性, 而 GST 能催化 GSH 与亲电子化合物结合, 理论上推测 GST (GSTT1 和/或 GSTM1) 活性低者会加大 DMF 的毒性, 因此 GST 基因多态性与 DMF 的易感性的关系值得进一步研究。

6 结语

目前已证实在 DMF 转化为 SMG 的过程中, CYP2E1 起主要作用。这说明通过饮食如乙醇调整 CYP2E1 的活性可能改变人对 DMF 有害效应的易感性。由于 GST 酶能对 CYP2E1 氧化代谢物进行灭活, 因此在评估化合物对不同个体和种族危险性时, 必须充分考虑 GST 和 CYP2E1 相互作用^[4]。虽然目前关于 CYP2E1 基因多态性对尿中 NMF 水平影响已有一些研究, 但 NMF 的毒性并不代表 DMF 的毒性, 而且 DMF 的活性中间代谢产物可能是其毒作用的关键。目前 DMF 毒性易感性研究报道很少, 但鉴于 DMF 广泛用于工业生产及其对作业工人的健康危害, 研究代谢酶基因的多态性对 DMF 毒性易感性的影响是非常必要的。这样不仅可以研究 DMF 的毒性作用机制, 而且可以鉴别易感人群, 从环境和基因的交互作用关系上, 从基因水平上识别和保护高危人群。

参考文献:

- [1] Gescher A. Metabolism of N, N-dimethylformamide; Key to the understanding of its toxicity [J]. Chem Res Toxicol, 1993, 6 (3): 245-251.
- [2] 黄芙蓉. 二甲基甲酰胺毒性及中毒机制研究近况 [J]. 化工劳动保护, 2000, 20 (4): 141-143.
- [3] Kafferlein H U, Goen T, Muller J, et al. Biological monitoring of workers exposed to N, N-dimethylformamide in the synthetic fibre industry [J]. Int Arch Occup Environ Health, 2000, 73: 113-120.
- [4] Boh H M, Roos P H, Their R. The cytochrome P-450 isoenzyme CYP2E1 in the biological processing of industrial chemicals; consequences for occupational and environmental medicine [J]. Int Arch Occup Environ Health, 2003, 76: 174-185.
- [5] 周宏瀛. 遗传药理学 [M]. 北京: 科学出版社, 2001: 96
- [6] Strange RG, Jones PW, Fryer A, et al. Glutathione S-transferase: genetics and role in toxicology [J]. Toxicol Letters, 2000, 112-113, 357-363.
- [7] Nakajima T, Aoyama T. Polymorphism of drug-metabolizing enzymes in relation to individual susceptibility to industrial chemicals [J]. Ind Health, 2000, 38 (2): 143-152.
- [8] Fritsche E, Pritman G S, Bell D A. Localization sequence analysis and ethnic distribution of a 96-bp insertion in the promoter of the human CYP2E1 gene [J]. Mutat Res, 2000, 432 (1-2): 1-5.
- [9] Noniyama T, Nakashima H, Sano Y, et al. Does the polymorphism of cytochrome P-450 2E1 affect the metabolism of N, N-dimethylformamide?

- Comparison of the half-lives of urinary *N*-methylformamide [J]. *Arch Toxicol* 2001, 74 (12): 755-759.
- [10] Yamazaki H, Guo Z, Guengerich F P, et al. Selectivity of cytochrome P450 2E1 chlorzoxazone 6-hydroxylation [J]. *Drug Metab Dispos* 1995, 23: 438-440.
- [11] Nomiyama T, Haufroid V, Buchet J P, et al. Insertion polymorphism of CYP2E1 and urinary *N*-methylformamide after *N,N*-dimethylformamide exposure in Japanese workers [J]. *Int Arch Occup Environ Health* 2001, 74 (7): 519-522.
- [12] Chieli E, Saviozzi M, Mericagli S, et al. Hepatotoxicity and P450 2E1-dependent metabolic oxidation of *N,N*-dimethylformamide in rats and mice [J]. *Arch Toxicol* 1995, 69 (3): 165-170.
- [13] Amato G, Grasso E, Longo V, et al. Oxidation of *N,N*-dimethylformamide and *N,N*-diethylformamide by human liver microsomes and human recombinant P450s [J]. *Toxicol Letters* 2001, 124: 11-19.
- [14] 郭凤华, 穆进军, 姚汝琳. 二甲基甲酰胺急性肝损伤与肝脏谷胱甘肽的关系 [J]. *中华劳动卫生职业病杂志*, 2001, 19 (6): 424-426.
- [15] Luo J C, Cheng T J, Kuo H W, et al. Abnormal liver function associated with occupational exposure to dimethylformamide and glutathione *S*-transferase polymorphisms [J]. *Biomarkers* 2005, 10 (6): 464-474.
- [16] Sei J K, Inoue O, Cai S X, et al. Increase in sister chromatid exchange rates in association with occupational exposure to *N,N*-dimethylformamide [J]. *Int Arch Occup Environ Health* 1992, 64: 65-67.
- [17] Cheng T J, Hwang S J, Kuo H W, et al. Exposure to epichlorohydrin and dimethylformamide, glutathione *S*-transferases and sister chromatid exchange frequencies in peripheral lymphocytes [J]. *Arch Toxicol* 1999, 73: 282-287.

急性一氧化碳中毒几种特殊并发症的诊治

菅向东, 张玲, 楚中华, 阚宝甜, 张华, 林大伟, 郭广冉

(山东大学齐鲁医院, 山东 济南 250012)

摘要: 对一氧化碳中毒并发的横纹肌溶解症、骨筋膜室综合征、心肌梗死、脑梗死、耳聋、耳鸣、视神经损害、皮质盲、急性呼吸窘迫综合征、多脏器功能障碍综合征等几种特殊并发症加以分析, 并讨论其合理的诊治方案。

关键词: 急性一氧化碳中毒; 并发症; 诊断; 治疗

中图分类号: R595.1 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X(2007)01-0041-03

Management of some special complications following acute carbon monoxide poisoning

JIAN Xiang-dong, ZHANG Ling, CHU Zhong-hua, KAN Bao-tian, ZHANG Hua, LIN Da-wei, GUO Guang-ran

(Qilu Hospital of Shandong University, Jinan 250012, China)

Abstract Some special complications with acute carbon monoxide poisoning were reviewed such as rhabdomyolysis, osteofascial compartment syndrome, myocardial infarction, cerebral infarction, anacusia, tinnitus, optic nerve lesion, caecitas corticalis, ARDS and MODS etc., and their diagnosis and treatment were discussed in the paper.

Key words: Acute carbon monoxide poisoning; Complication; Diagnosis; Treatment

急性一氧化碳中毒是我国北方常见的内科病, 它起病急骤, 易合并多种严重的并发症, 有关其常见症状及迟发性脑病已有较多的论述, 现将一氧化碳中毒几种特殊并发症加以概述, 并讨论其合理的诊治方案。

1 急性一氧化碳中毒并发横纹肌溶解致急性肾功能衰竭

1941年, Bywater 和 Beall 命名由外伤挤压造成的急性肾功能衰竭为“挤压综合征”, 之后医学界将非外伤因素引发肌红蛋白尿导致急性肾功能损伤称之为“非创伤性横纹肌溶解症”, 使之有别于“挤压综合征”^[1]。有关一氧化碳中毒诱发的非创伤性横纹肌溶解症急性肾功能衰竭的机制, 现已肯定大量肌红蛋白自肾中排出, 堵塞、损害肾小管所致。有人认为横纹肌溶解与一氧化碳中毒昏迷并发自身压迫导致缺血性坏死有关, 这一点与其他诱因如乙醇中毒、海洛因中毒、低钾性麻痹等发病的机制是相一致的。一氧化碳中毒致非创

伤性横纹肌溶解所致急性肾功能衰竭主要是根据一氧化碳中毒史、急性肾功能损害、肌酶增高、尿沉渣中棕色颗粒管型和肌红蛋白尿(尿隐血实验阳性)等而确诊^[2,3]。一旦发生上述情况应在综合治疗的基础上考虑血液净化治疗。

2 急性一氧化碳中毒并发骨筋膜室综合征

骨筋膜室综合征是由骨、骨筋膜、肌间隔和深筋膜形成的骨筋膜室的肌肉和神经因急性缺血而产生的一系列早期症状和体征, 最常见发生于前臂掌侧和小腿, 常见原因有敷料包扎过紧、严重的局部压迫、肌肉缺血、软组织损伤、小腿的激烈运动以及大血肿等。一氧化碳中毒时, 可引起骨筋膜室综合征, 其发病机制可能为急性一氧化碳中毒致全身缺氧, 横纹肌溶解, 若受损肌肉有包膜包裹, 则其溶解肿胀后可压迫筋膜间隙的血管、神经, 导致筋膜室内的肌肉、神经急性缺血产生一系列症状及体征, 造成局部充血、疼痛及活动受限。急性一氧化碳中毒合并横纹肌溶解、骨筋膜室综合征是危及生命的严重并发症, 其病情发展迅速, 严重时4~6h即可造成肌肉、神经不可逆损害。导致肌肉组织缺氧的主要原因有一氧化碳与血红蛋白结合而引起的严重的低氧血症;

收稿日期: 2005-07-25; 修回日期: 2005-09-13

作者简介: 菅向东(1967-), 男, 内科学博士, 副教授, 硕士研究生导师, 主要从事中毒与职业病、风湿病临床工作, E-mail: jgaxian@public.jn.sd.cn.