

# 一氧化碳中毒所致肺组织病理改变

李珍 黄晓峰 任东青

**【摘要】** 目的 通过制备特殊染毒设备、直接观察一氧化碳(CO)中毒引起肺部病变的情况。方法 设计制作生物效应反应舱(染毒柜),将60只成年健康BABL/c小鼠随机分为CO中毒组(即500、2000、4000、8000 ppm组)和对照组。每组再分为即刻组和染毒后14 d组,各6只。在染毒后,观察动物中毒情况,分别取肺组织、常规石蜡包埋、HE染色,进行组织病理学观察。结果 染毒后,小鼠出现明显中毒行为。急性中毒小鼠肺组织外观呈暗红色,充血,水肿及出血;组织病理学检查发现肺泡壁毛细血管扩张、淤血,肺内支气管周围有多量炎细胞浸润,肺泡间隔增厚,肺泡水肿,腔内见浆液渗出物,部分有透明膜形成,局部肺组织萎缩,周边有代偿性肺气肿,同一肺叶病变有不一致性,部分支气管腔内也可见大量渗出物。不同剂量组之间,肺组织结构变化不明显。慢性期,小鼠肺组织损伤逐渐恢复,外观基本正常,组织病理学改变恢复正常,部分出现轻度纤维结缔组织增生。结论 成功制备了CO染毒柜设备,并直接观察了CO中毒所致肺组织病理变化。

**【关键词】** 一氧化碳中毒; 肺水肿; 小鼠; 组织病理学; 染毒设备

据统计全球因室内烟雾暴露引起的死亡人数约200万人<sup>[1]</sup>,急性一氧化碳(Carbon oxide, CO)中毒是最常见的致命性气态中毒死亡的原因<sup>[2-4]</sup>。吸入CO可刺激、损伤呼吸器官,其中最明显的病变是肺水肿,但在临床工作中医护人员很难直接观察到中毒后肺脏的病变情况,本实验通过建立CO中毒动物模型,直接观察肺组织损伤的情况,为临床更合理进行CO中毒治疗提供实验依据。

## 一、材料和方法

1. 材料:99.95% CO规格40 L,钢质无缝气瓶包装,充装压力和充装量完全符合相关国家标准购于大连大特气体有限公司;计算机自动配气系统由204所研制;一氧化碳、氮氧化物等气体传感器实时监测仪(德国德图TESTO350pro)购于北京市中西远大科技有限公司;动态式染毒柜装置由第四军医大学和204所联合设计与研发。

2. 动物分组:成年健康BABL/c小鼠60只,雌雄不拘,体质量(21±3)g,由第四军医大学实验动物中心提供。小鼠随机分为CO中毒组(即500、2000、4000、8000 ppm组)和对照组。CO中毒组再分为即刻组和染毒后14 d组。

3. 生物效应反应舱(染毒柜)设计:参考相关资料,采用动态式吸入染毒,舱体材质选用透明性好的有机玻璃,观察舱内划分等容积的6个区域,舱壁安装进出气管以及多种传感器;GIG生物效应反应舱装置制成后通过水压实验,检测其密封状况,及时修补渗漏。该染毒柜置于通风橱内调试各参数及与配气系统和传感器实时检测系统协调运行。

4. 行为学和体征观察:实时记录染毒小鼠行为学和体征改

变,中毒症状的特点和出现时间,动物发生中毒死亡的时间及死亡数,存活动物中毒症状恢复时间。观察指标包括13项内容:

(1)呼吸改变,鼻孔呼吸阻塞,呼吸频率和深度改变,体表颜色改变;(2)运动功能如运动频率和性质,自发运动增减、步态异常、腹部贴地、翻正反射消失等;(3)抽搐(惊厥):随意肌明显的无意识收缩或惊厥性收缩,角弓反张;(4)反射:角膜、牵张、正位、瞳孔反射等;(5)眼检查指征:流泪、瞳孔改变、眼球突出,结膜混浊;(6)心血管指征:心动过速或过缓、血管扩张尾耳发红等或收缩时苍白、心律不齐等;(7)唾液分泌过多,口周围毛发潮湿等;(8)竖毛,毛囊立毛肌收缩;(9)痛觉丧失,对痛觉刺激反应性降低(如热板);(10)肌张力普遍降低或增高;(11)胃肠指征:排便固体或稀便、恶心呕吐;(12)多尿,尿失禁、红色尿;(13)皮肤发红、红斑或水肿等。

5. 取材及病变观察:动物中毒后,按设定的不同时间点采血后处死,打开胸腔,在左右两肺等同部位取出0.5 cm×0.5 cm肺组织,用10%甲醛固定24 h后经梯度酒精脱水、浸蜡制成蜡块,切片5 μm,常规脱蜡水化,苏木素-伊红染色后观察。

## 二、结果

1. 一般状况:CO急性中毒小鼠出现呼吸阻塞,呼吸频率和深度增加;早期运动频率增加,烦躁,血管扩张尾耳发红等;随着中毒加深出现竖毛,口周围毛发潮湿;深度中毒出现步态异常、腹部贴地、翻正反射消失等;抽搐(惊厥),角弓反张;流泪、瞳孔反射消失;眼球突出,结膜混浊;尾部和耳部苍白;毛囊立毛肌收缩;肌张力严重降低、痛觉刺激无反应;排稀便,尿失禁。口唇为紫红色。随着CO浓度(500~8000 ppm)增加,死亡率增高,中毒症状出现早,CO浓度500~4000 ppm时,观察14 d内无死亡。慢性期小鼠上述症状消失,表现与正常小鼠无明显区别。

2. 肺组织病理变化:正常对照组小鼠肺组织的外观、常规

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2013.18.082

基金项目:陕西省科学技术研究发展计划项目(2009JM4006, 2010K15-03-07)

作者单位:050081 石家庄,93558 部队门诊部(李珍);第四军医大学基础部中心实验室(黄晓峰),预防医学系放射医学教研室(任东青)

通讯作者:黄晓峰, Email: huangxf@fmmu.edu.cn

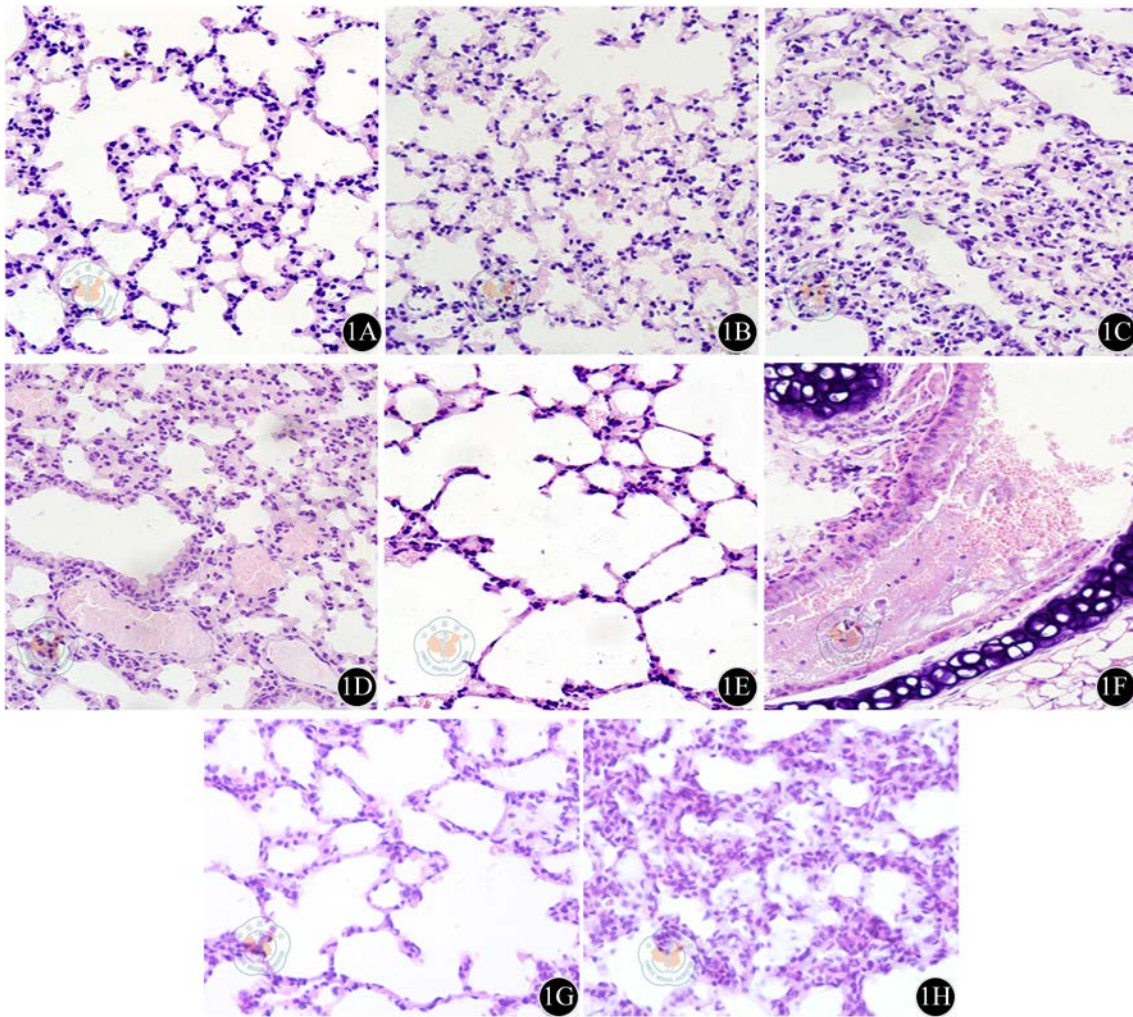


图1 小鼠肺组织在CO中毒即刻和慢性期的病理变化。1A: 正常对照小鼠肺组织 (HE ×100); 1B: 肺泡壁毛细血管扩张、淤血 (HE ×400); 1C: 肺泡间隔炎细胞浸润, 肺泡间隔增厚 (HE ×400); 1D: 肺泡水肿, 腔内见浆液渗出物 (HE, ×400); 1E: 局部代偿性肺气肿 (HE ×400); 1F: 支气管腔内有明显渗出物 (HE ×400); 1G: CO中毒后14 d小鼠肺组织, 结构基本正常 (HE ×400); 1H: CO中毒后14 d小鼠肺组织, 有轻度纤维组织增生 (HE ×400)

病理学检查均表现为正常(图1A)。急性中毒小鼠肺组织外观呈暗红色, 充血, 水肿及出血; 组织病理学检查发现肺泡壁毛细血管扩张、淤血(图1B), 肺内支气管周围有多量嗜中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞、嗜酸性粒细胞浸润, 肺泡间隔增厚(图1C), 肺泡水肿, 腔内见浆液渗出物(图1D), 部分有透明膜形成, 局部肺组织萎缩, 周边有代偿性肺气肿, 肺泡间隔受压变薄(图1E), 同一肺叶病变有不一致性, 部分支气管腔内也可见大量渗出物(图1F)。不同剂量组之间, 肺组织结构变化不明显。慢性期, 小鼠肺组织损伤逐渐恢复, 外观基本正常, 组织病理学改变恢复正常(图1G), 部分出现轻度纤维结缔组织增生(图1H)。

### 三、讨论

若空气中CO浓度超过0.05%即可引起人、畜中毒, CO刺激、损伤呼吸道, 造成呼吸道黏膜充血、水肿, 分泌物增多, 支气管痉挛, 气道阻力增加, 引起通气障碍。急性CO中毒可致肺水肿<sup>[5-6]</sup>。肺水肿发生的原因较多, CO使肺表面活性物质失活是主要原因之一。肺泡表面活性物质具有保持肺泡表面张

力, 防止肺泡萎陷的功能。研究发现狗吸入烟雾后肺最小表面张力显著增加, 吸入性损伤早期, 可见无气道阻塞的、非梗阻性的、散在局灶性肺不张, 其原因主要是表面活性物质的失活。部分致死动物是由于并发了肺水肿和急性呼吸功能衰竭。因此, 肺水肿是CO毒气损伤的主要病理改变。在现实工作中, CO中毒引起的肺水肿病理形态学改变是法医尸检所见, 为中毒死亡人员, 中毒即刻的肺部病变情况未见报道, 由于没有合适的染毒设备, 有关动物实验也未见报道。本实验通过建立生物效应反应舱(染毒柜), 初步观察了急性CO中毒小鼠即刻出现的肺部病变, 为进一步研究CO肺损伤的机制提供了形态学支持。

CO进入肺泡, 迅速弥散并溶解在血液内, 然后随血液循环到全身。进入体内的CO约90%左右先弥散到红细胞内与血红蛋白结合, 形成碳氧血红蛋白(HbCO), CO与血红蛋白的亲合力是氧的230~270倍<sup>[7]</sup>, 因此CO中毒后血中HbCO明显增加<sup>[8-9]</sup>。约6%~7%的CO进入肌肉组织与肌红蛋白结合, 形成碳氧肌红蛋白; 约2%~3%的CO与细胞线粒体的细胞色素氧化酶结合。与此同时CO从HbCO、碳氧肌红蛋白以及与细胞

色素氧化酶的结合物中解离出来,随血液循环到肺,由肺呼出。中毒初期进入体内的CO多于从肺内排出的CO,体内CO逐渐增多,CO浓度越高,HbCO含量越大,因此出现的缺氧症状就越明显,也是大剂量出现明显病变的主要原因。HbCO含量与临床表现严重程度有一定相关性,血液HbCO的含量达到25%以上时出现的症状更严重,且随年龄增大症状的严重度也随之增加<sup>[10]</sup>。但随着体内CO逐渐增多,当单位时间内进、出人体的CO量达到相等时,体内CO不再增加,此时体内CO达到饱和状态,此时HbCO占血红蛋白浓度的百分比称HbCO饱和度。HbCO的饱和度与中毒程度呈正相关。10%以下一般不产生症状,在10%~40%可产生轻度中毒症状,在40%~50%则产生中度中毒症状,>50%出现重度中毒症状,若血中HbCO达80%左右则可迅速死亡。CO中毒时体内HbCO的浓度与空气中CO浓度及接触时间有关。空气中CO浓度越高,接触时间越久,体内饱和的速度越快,血液内HbCO的浓度越高。CO中毒主要引起组织缺氧,血管通透性增加,肺微血管受损大量液体进入肺间质,同时支气管静脉受损也很严重,液体聚集在肺间质中,形成肺间质水肿。当间质液进一步增多,液压增高或其他因素的参与,便可导致肺泡壁屏障作用被破坏,间质液体进入肺泡形成肺泡内水肿。Turedi等<sup>[11]</sup>也发现HbCO的水平与器官损伤的严重程度强烈相关,本实验观察到明显的肺水肿,且随CO浓度的增加而越发严重,与此相符。吸入性损伤后血浆蛋白分解并经血管壁外漏造成血浆胶体渗透压减低,间质渗透压升高也可促进肺水肿。肺表面活性物质失活,肺泡萎缩,肺泡内压消失,亦可致液体向肺间质及肺泡内转移造成肺水肿及肺间质水肿。本研究观察到肺泡腔内大量渗出可能与这些因素有关。急性期,CO浓度越高,HbCO的量越大,小鼠缺氧越严重,肺部病变越严重,因此中毒症状出现早,而且死亡率高。低浓度500~4000 ppm也是一次性处理的剂量,因为空气中CO浓度较低,形成的HbCO量较少,小鼠虽然也出现轻度中毒症状,但肺部病变相对较轻,随着脱离CO中毒环境,HbCO逐步解离,而且HbO<sub>2</sub>的含量恢复,因此不足以引起死亡。因为

小鼠CO的中毒处理是一次性,而不是持续性的给予CO,在脱离CO环境后,随着HbCO的逐步解离,缺氧状况得到改善,肺组织结构得以逐步恢复,这也是处理14 d后观察到小鼠肺组织结构恢复以及症状改善的主要原因。

### 参 考 文 献

- [1] Hubbell AM, Jareczek FJ, Vonnahme L, et al. Smoke exposure among women in Haiti: The case for improved stoves. *Glob Public Health*, 2013, 8: 822-830.
- [2] Zengin S, Yılmaz M, Al B, et al. Therapeutic red cell exchange for severe carbon monoxide poisoning. *J Clin Apher*, 2013, 28: 337-340.
- [3] Rylance J, Gordon SB, Naeher LP, et al. Household air pollution: a call for studies into biomarkers of exposure and predictors of respiratory disease. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2013, 304 L571-L578.
- [4] Mohankumar TS, Kanchan T, Pinakini KS, et al. Gas geyser--a cause of fatal domestic carbon monoxide poisoning. *J Forensic Leg Med*, 2012, 19: 490-493.
- [5] 纪忠武. 急性一氧化碳中毒并发肺水肿 1 例报告. *职业卫生与病伤*, 2000, 15: 192.
- [6] 刘萍. 急性一氧化碳中毒患者的院前急救体会. *检验医学与临床*, 2013, 10: 365-366.
- [7] Karapirli M, Kandemir E, Akyol S, et al. Forensic and clinical carbon monoxide (CO) poisonings in Turkey: A detailed analysis. *J Forensic Leg Med*, 2013, 20: 95-101.
- [8] 田锁臣, 吴铁军, 田辉, 等. 急性重度一氧化碳中毒动脉血氧分压的改变及意义探讨. *急诊医学*, 1999, 8: 111-112.
- [9] Meyer J, Prien T, Van Aken H, et al. Arterio-venous carboxyhemoglobin difference suggests carbon monoxide production by human lungs. *Biochem Biophys Res Commun*, 1998, 244: 230-232.
- [10] Kurt F, Bektaş O, Kalkan G, et al. Does age affect presenting symptoms in children with carbon monoxide poisoning? *Pediatr Emerg Care*, 2013, 29: 916-921.
- [11] Turedi S, Yılmaz SE, Mentese A, et al. The Diagnostic value of serum ischemia-modified albumin levels in experimentally induced carbon monoxide poisoning and their correlation with poisoning severity. *Acad Emerg Med*, 2013, 20: 652-658.

(收稿日期: 2013-08-01)

(本文编辑: 戚红丹)