Advances in Clinical Medicine 临床医学进展, 2021, 11(1), 336-344
Published Online January 2021 in Hans. http://www.hanspub.org/journal/acm
https://doi.org/10.12677/acm.2021.111048

Hans汉斯

急性一氧化碳中毒的诊治进展探讨

罗凯峰[1]，冯传杰[2]

[1]延安大学附属医院，陕西 延安
[2]延安大学附属医院急诊内科，陕西 延安
Email: thhhfcj1973@163.com

收稿日期：2020年12月25日；录用日期：2021年1月19日；发布日期：2021年1月27日

摘 要

急性一氧化碳(CO)中毒是急诊科常见中毒死亡原因之一，短时间吸入CO超过生理浓度即可引起中毒，中毒后可造成脑、心脏、肺等多脏器损伤，其发病率和病死率均占我国职业和非职业中毒前列。因此，早期识别与有效治疗尤为重要。本文重点就CO生理作用、中毒机制、临床表现、诊断及治疗等研究现状进行综述，以期为临床治疗提供理论基础。

关键词

急性一氧化碳中毒，生理作用，中毒机制，诊断，治疗

Progress in Diagnosis and Treatment of Acute Carbon Monoxide Poisoning

Kaifeng Luo[1], Chuanjie Feng[2]

[1]Yan'an University Affiliated Hospital, Yan'an Shaanxi
[2]Emergency Internal Medicine, Yan'an University Affiliated Hospital, Yan'an Shaanxi
Email: thhhfcj1973@163.com

Received: Dec. 25th, 2020; accepted: Jan. 19th, 2021; published: Jan. 27th, 2021

Abstract

Acute carbon monoxide (CO) poisoning is one of the common death causes of poisoning in emergency department. Inhaling CO over physiological concentration in a short time can cause poison-

文章引用: 罗凯峰, 冯传杰. 急性一氧化碳中毒的诊治进展探讨[J]. 临床医学进展, 2021, 11(1): 336-344.
DOI: 10.12677/acm.2021.111048

ing. After poisoning, it can cause brain, heart, lung and other organ damage. Its morbidity and mortality are at the forefront of occupational and non-occupational poisoning in our country. Therefore, early identification and effective treatment are particularly important. This article focuses on the physiological function, poisoning mechanism, clinical manifestation, diagnosis and treatment of CO, in order to provide a theoretical basis for clinical treatment.

Keywords

Acute Carbon Monoxide Poisoning, Physiological Function, Poisoning Mechanism, Diagnosis, Treatment

Copyright © 2021 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. 前言

一氧化碳(Carbon monoxide, CO)是一种无色、无味、无刺激性气体，易燃，密度较空气轻，汽车尾气、火灾和供暖系统故障均是常见来源，是有机化合物不完全燃烧的产物[1]。作为一种剧毒气体，大量吸入通常会损伤中枢神经和心血管系统，症状产生强度主要受吸入剂量影响，由轻微头晕到迅速死亡，吸入浓度超过 1000 ppm 常危及生命[2]。在低至 10 ppm 的水平下长期暴露，COHb 水平约为 2%，在超过 6 ppm 水平下长期暴露具有潜在毒性。非吸烟者 COHb 超过 2%，吸烟者 COHb 水平超过 10%是异常的，可能产生中毒症状。目前，全球范围内估计的 CO 中毒累积发病率和死亡率分别为 137 和 4.6 例每百万人[3]。在美国，每年有超过 1000 例确诊为 CO 中毒，有大约 450 人死于生活性 CO 中毒事故[4]。在我国 CO 中毒成为影响健康的重要问题，占据职业和非职业中毒发病及死亡率前列，被称为无形杀手[5]。在诊治方面，CO 难以检测及中毒后不典型症状均增加中毒相关发病率和死亡率[6]。中毒后难治性神经精神障碍亦会增加治疗难度。因此，现对 CO 中毒的相关临床研究与诊治作一综述，有助于临床治疗。

2. CO 的生理效应

CO 是继一氧化氮(Nitric oxide, NO)后发现的又一重要气体信号分子，由血红素在血红素氧合酶(HO)的作用下分解产生，人体每小时产生约 16 μmol 的 CO，血红素分解是主要生成来源，物质代谢、脂质过氧化和光氧化也有部分产生。CO 只与过渡金属中心结合，而 NO 则可与金属中心和机体各种有机成分发生反应[7]。CO 具有舒张支气管平滑肌和血管、抑制炎症反应、抗血小板聚集、抗增殖、抗凋亡多种生理作用[8]。在啮齿动物炎性疾病模型中，CO 作为抗炎介质有效性得到证实[9]。最初研究，CO 对 Toll 样受体(TLR)依赖的炎症及其相关细胞信号通路的下调作用，导致促炎细胞因子产生[10]。最近发现暴露在 CO 气体中可启动上皮细胞自噬程序，增加自噬蛋白 LC3B 表达。Lee 等证明 CO 使肺上皮细胞自噬小体增加[11]。用 CO 气体处理细胞，自噬途径上调，细胞在氧化剂攻击下的存活率增加。体内 CO 主要与 Hb 结合，结合成 COHb 转至肺部，经呼吸排出，COHb 水平是体内 CO 含量最佳反应指标[12]。

3. 中毒机制

外源性一定剂量的 CO 对机体产生保护作用，但随暴露时间和浓度增加，会产生中毒反应，从保护作用到中毒效应，阈剂量至今不甚明确。现通过以下几个方面简述中毒机制。

3.1. CO 对血红蛋白高亲和力

CO 与含铁血红素蛋白具有高亲和力，血红蛋白(Hb)对 CO 的亲和力约是对氧的 250 倍。CO 很难被氧化，吸入后仅 0.1%被转化为二氧化碳[13]。CO 吸入体内，约 80%~90%与 Hb 可逆性结合，虽为可逆，但释放速度缓慢。由于高结合力，常将氧气置换出来而降低 Hb 携氧能力，还会增加 Hb 四聚体中其他位点对氧的亲和力，进一步抑制氧释放和输送。研究发现 CO 中毒患者的临床严重程度及改善与血中 COHb 水平或清除程度均无直接关系，且中毒后心律失常、迟发性脑病等并发症无法用单纯缺氧解释[14]。

3.2. 氧化呼吸链抑制

CO 通过与 COX 活性部位结合抑制线粒体功能，阻碍氧化磷酸化，过程与氰化物和 NO 相似。高浓度 CO 通过与细胞色素 A3 亚单位结合来抑制电子传递链的末端限速酶(细胞色素氧化酶 C)活性。细胞色素氧化酶 C 能催化细胞色素 C 被气态分子氧氧化。CO 对细胞色素氧化酶的抑制作用在低氧(1%)时更明显(抑制 75%)，氧化磷酸化过程减慢，大脑和心脏组织中 ATP 产生逐渐减少。而超氧化物会随电子传输链中其他复合物的传递而产生，加重组织和器官损伤[10]。

3.3. 血小板与炎症效应

CO 进入血液后，NO 从血小板表面被游离出来，进而激活。游离出的 NO 可与超氧化物反应生成过氧亚硝酸盐(ONOO-)，加重线粒体功能抑制，同时也会增加血小板活化。中性粒细胞受血小板刺激而脱颗粒，髓过氧化物酶释放增加(Myeloperoxidase, MPO)。MPO 会通过正反馈调节激活更多中性粒细胞来放大炎症效应。同时，中性粒细胞产生蛋白酶，将内皮细胞黄嘌呤脱氢酶氧化成黄嘌呤氧化酶，活性氧大量生成(ROS)。MPO 及 ROS 均可使脂质过氧化，并与髓鞘碱性蛋白结合，激活淋巴细胞与小胶质细胞。研究表明，首次中毒 1 月后，与那些没有严重症状的患者相比，患有迟发性神经后遗症的患者脑脊液中髓鞘碱性蛋白水平明显升高，这些炎症效应在最初的 CO 中毒后很长一段时间仍会持续，可能与 COHb 水平无关[15]。NO 和 ROS 驱动的炎症级联反应可能与 CO 中毒引起的神经和心脏损伤相关。

3.4. 局部组织 CO 水平升高

吸入外源性 CO 后，可诱导血红素依赖的 HO 分解产生内源性 CO。HO 主要有两种同工酶，HO-1 和 HO2 [16]。HO-1 在脾脏中高表达，在多数组织中，HO-1 常检测不到，只有在应激及炎症时产生。血红素在 HO 作用下，在亚甲基桥上发生氧化裂解，分解产生 CO。CO 暴露后，HO-1 在短时间内即可表达上调。此外，游离血红素即可导致氧化应激也会促进细胞炎症，并被 HO-1 代谢成胆绿素和铁，进一步促进 CO 产生。Cronje 等研究认为 CO 暴露后 2 小时，实验鼠脑组织中 CO 水平仍有升高，这可能就是依赖 HO-1 产生的内源性 CO [17]。低浓度 CO 在体内发挥重要生理作用，过量 CO 则会导致功能紊乱，这是由于 CO 生理功能复杂多样，具有多个作用靶点，导致中毒表现多样[12]。

3.5. 离子通道功能异常

CO 与过渡金属结合，离子通道构型改变，通过影响离子转运发挥作用。CO 中毒后发生心律失常表现为复极中断和 QT 间期延长[18]。此外，离子通道转运发生障碍时，心率及血管张力同样会发生改变。CO 与神经元钾离子通道结合并抑制钾离子向胞外转运，胞内钾离子浓度升高，使神经元易于去极，兴奋性增加[19]。电压门控钠离子通道被 CO 激活，神经元细胞内钠离子浓度增加，膜电位去极化，神经元兴奋性进一步增高，脑功能障碍表现由此产生[12]。

4. 诊断和临床表现

诊断常需具备三方面：① 近期有 CO 暴露史；② 有中毒症状；③ 碳氧血红蛋白水平异常。还应注意潜在低碳氧血红蛋白水平的慢性中毒[20]。Weaver 等认为，COHb 值正常也不能排除 CO 中毒的可能性[21]。皮肤樱桃红色是中毒后最具特征的表现，但在 CO-Hb 浓度超过 30%时才可观察到[13]。诊断存在困难时，周围空气 CO 含量及潜在气体暴露更应引起注意。在冬季，有表现为急性冠脉综合征和心律失常者，应积极排除 CO 中毒。最常见症状包括：头痛(46%)、恶心(40%)、心律失常(41%)、呼吸困难(20%)，此外还有头晕、呕吐，甚至意识丧失[22]。虽然头痛是最常见症状，但没有典型的 CO 中毒头痛模式。针对可疑慢性中毒，有偏头痛、慢性疲劳、眩晕、感觉迟钝、红细胞增多症等表现应引起注意。鉴别诊断包括常见急性表现，如病毒性流感、胃肠炎、紧张性偏头痛，及酒精中毒[6]。

4.1. 神经系统表现

中枢神经系统对缺氧最敏感，主要表现为认知障碍，随脑水肿及脑损伤程度进行性加重。轻度中毒可有头痛、头晕、恶心、呕吐、心慌、胸闷、乏力等多种表现，少有阳性体征。严重中毒者可出现深昏迷、去大脑皮层状态，病情加重后各种反射消失，病理征阳性。CO 中毒后可遗留长期神经认知障碍。中毒患者约有三分之一可出现延迟性神经后遗症[23]。可发生反应迟钝、智力低下、痴呆、四肢肌张力增加、大小便失禁和昏迷等典型症状。临床结果差异大，从完全恢复到逐渐恶化，直到植物人状态结束或死亡。这些缺陷往往发生在中毒 6 周后[2]。虽然患者可以在 CO 中毒后数月甚至长达 1 年时间里有所改善，但研究表明，仍有 19%发生认知障碍和 37%发生神经障碍，6 周认知损害的危险因素包括年龄大于 36 岁和较长时间 CO 暴露(≥24 小时) [24]。最初症状的严重程度不一定与长期神经问题的发展相关。低水平的慢性接触也会导致神经和认知缺陷，这些缺陷在去除 CO 来源后无法消除，这表明即使在低水平 COHb 环境下也会造成神经损伤。

4.2. 心血管表现

CO 中毒会对心血管产生严重影响。多达三分之一的中度以上中毒患者发生心肌损伤，且 COHb 水平升高与急性和晚期发展的急性心肌梗死有关，还可能诱发潜在冠心病患者的心肌梗死。CO 中毒心肌缺血和心功能不全发生机制可能有多种。CO 中毒后早期缺氧最初可通过增加心输出量和氧摄取来代偿，直到超过代偿范围，导致心力衰竭。环境空气研究表明，CO 亦有引起动脉和静脉血栓形成风险，可能与中毒后血小板活性增加有关。而冠状动脉血管收缩异常与 CO 引起的自由基产生和血管内皮功能障碍有关[25]。CO 中毒后心律失常发生风险增加，最常见电生理障碍表现为复极中断和 QT 间期延长，CO 介导的晚期钠电流增加是促心律失常的主要原因[19]。

4.3. 其他系统表现

CO 中毒还可导致其他组织和器官损伤，如呼吸系统、肌肉、肝脏和肾脏。很少引起急性呼吸窘迫综合征，但有意识障碍时呼吸道感染几率增加[26]。中毒后诱发的肝损伤相对少见，但有研究分析肝损伤后有更高 ICU 入住率，且其他并发症发生率升高，但未发现肝损伤后对死亡率具有统计学上的显着影响[27]。横纹肌溶解是 CO 中毒的另一种急性并发症，没有明确的诊断标准，但肌酸激酶水平超过正常上限 5 倍以上和或肌红蛋白尿可作为其诊断因素。肌红蛋白生成增加及肾血管收缩均会导致肾小管梗阻加重，可直接进展为急性肾衰竭[28]。

5. 影像学表现

MRI 常表现为白质高信号和海马萎缩。弥散张量成像(DTI)能够反映急性 CO 中毒引起的灰质核损伤

且灵敏，并在一定程度上量化低氧性脑损伤的程度。苍白球虽对缺血敏感，但不是最常见异常部位，在MRI 上，苍白球内侧部分在 T1 加权像上呈双侧低信号，在 T2 加权像和 FLAIR 像上呈高信号，CT 扫描可显示双侧对称性低密度。中毒早期，增强的 T1 加权像可显示坏死区的斑片状或周边强化灶。病变后期影像学表现为弥漫性脑萎缩。用定量 MRI 评估胼胝体萎缩，研究人员发现，80%的患者在接触 CO 后 6 个月内发生了显著的萎缩改变，其中一半患者出现认知障碍[29]。在严重的 CO 中毒病例中，更具抗缺血能力的后脑结构，如脑干和小脑，也会受到影响。这些变化在有和没有长期神经认知缺陷的患者中都能发现。白质脱髓鞘被认为是迟发性神经认知障碍原因之一，在慢性情况下，T1 加权像上信号降低，T2 加权像上信号增加，最常见的是脑室周围白质和半卵圆中心。在一次大型 CO 中毒矿难发生 33 年后的长期随访研究中，129 人做了 MRI 检查，其中 72.0%的人有脑萎缩，37.9%有苍白球病变，52.7%有腔隙性梗死[30]。

6. 治疗

及时院前指导急救可挽救患者生命。急性 CO 中毒发生后，通过远程指导急救，合理调配现场人员，及时脱离中毒现场，对患者生命体征进行初步判断，针对呼吸、心跳停止者，指导现场人员行紧急心肺复苏术。救援人员到达后，迅速建立有效静脉通路，注射抢救药物，及时对症处理。转运途中监测生命体征，给予必要吸氧措施。心理疏导也很重要，能够消除患者心理障碍，配合抢救。对于昏迷的患者，需要注意是否出现心功能不全、肺水肿、脑水肿等并发症。做好记录的同时给予针对性处理。送入医院后，立即详细查体及询问病史。同时心电监护，测血氧饱和度，完善血气分析、碳氧血红蛋白测定。

6.1. 氧疗

中毒治疗的根本是加快毒物清除及体内代谢，并对症处理毒物造成的机体损害，治疗急性 CO 中毒也是如此。治疗方法有常压(NbO_2)或高压氧(HBO_2)治疗[2]。NbO_2 和 HBO_2 的治疗原理都是通过增加氧分压，加快 CO 从血液中的清除，并增加血红蛋白中 CO 解离速率[31]。常压环境中，COHb 在体内半衰期约 4.5 h，纯氧治疗，半衰期可减至一半，高压氧治疗，COHb 半衰期缩减至 30 min [32]。基于上述作用美国急诊医师学会承认 HBO_2 是治疗 CO 中毒的一种方案，并可逆转中毒所致炎症和线粒体功能障碍，但并没有强制推荐使用[33]。Weaver 等通过系列动物及临床实验认为，对于所有急性症状性中毒病例，均应考虑 HBO_2 [34]。HBO_2 治疗对重度急性 CO 中毒，包括意识障碍、缺血缺氧性心脏改变、神经功能缺损、严重代谢性酸中毒或 COHb > 15%有较好的治疗效果[22]。HBO_2 成为目前对症和对因治疗首选。尽管疗效明显，但争议依然存在，主要源于部分经 HBO_2 治疗后遗留有神经功能和情感后遗症，这表明需要新治疗方法[31]，以及 HBO_2 治疗时，最佳适应症、治疗压力、使用频次和疗程、及脱离中毒环境多久仍有治疗意义等问题仍然没有统一标准。

6.2. 光照射疗法

通过光照射可以分离血液中 CO 和血红蛋白，而不影响氧与血红蛋白亲和力，以加速 CO 排出[35]。光照射(260~620 nm)在体外对 CO 和 COHb 解离具有高效率。在最近一项研究中，证明了在 CO 中毒小鼠中，直接暴露在可见光(532~628 nm)范围内可将肺血液的 COHb 中的 CO 分离出来，并迅速扩散到肺泡，最终通过呼吸排出[36]，光疗使 COHb 半衰期缩短 38%，而且光疗还限制了血液中 COHb 的增加并提高存活率。以上研究在为临床治疗提供基本理论基础，但也存在实际问题，如光照射时产热效应对皮肤组织损伤以及治疗光最佳波长选择。这主要是因人肺相较于实验鼠大。还需要开发一种非侵入性的光线传递方法，以便在野外尽可能早地治疗 CO 中毒患者[36]。

6.3. 等二氧化碳分压过度通气

通过增加分钟通气量，体内二氧化碳加速排出，细胞外液碱化，脑阻力血管活性改变，血流量减少，常用于治疗急性脑水肿。如今等二氧化碳过度换气被认为是 CO 中毒的一种可能的新疗法[37]。体内 CO 终将通过肺脏由呼吸道排出，过度通气可加速这一过程。Kreck 等在严重 CO 中毒动物模型中证明，在等二氧化碳通气情况下，CO 排除量增加 2.75 倍，明显提升氧分压[38]。但在 CO 中毒后组织及器官均处于严重缺氧状态，过度通气后，可能加重缺氧，限制临床应用。有国外研究者使用一种非反复呼吸回路实现了等 CO_2 分压过度通气，研究者对一氧化碳中毒后的实验犬给予吸入纯氧并采用等二氧化碳分压过度通气技术进行干预治疗，最终发现实验组 CO 清除率高于对照组 1 倍以上[38]。同时还需解决吸入二氧化碳带来的不适感。

6.4. 体外膜肺氧合技术

体外膜氧合技术是将静脉血引出体内，经膜肺氧合后再送回，发挥呼吸及循环支持作用。静脉体外膜氧合(ECMO)主要运用于急性肺衰竭。目前国外亦有研究认为 ECMO 可安全有效地支持重度 CO 中毒患者的顽固性低氧血症，对于尽管有机械通气支持而病情恶化的 CO 中毒患者，应该考虑使用 ECMO 治疗，特别是在高压氧治疗不可用的情况下[39]。研究表明在实验性猪模型中，与常规复苏相比，严重 CO 中毒后 ECMO 的使用大大提高生存率，该研究为患者之间的进一步研究奠定了基础[40]。临床应用虽然国内外多为个案报道，但均表现出较好的治疗效果。

6.5. 抗氧化剂的运用

氧化应激在 CO 中毒机制中占据重要地位，抗氧化剂的运用逐渐成为急性期首选辅助用药。氢作为一种选择性抗氧化物质，有潜力作为重度 CO 中毒，神经系统后遗症重症患者的新型替代疗法。富含氢的盐水具有抗氧化和抗炎作用[41]。国外研究发现高浓度氢气具有抗氧化能力，对迟发型脑病具有神经保护作用，认为与 Nrf2 信号通路的激活相关[42]。目前在临床上使用的依达拉奉正是作为抗氧化剂治疗急性脑梗死，动物实验表明可以有效减轻 CO 中毒后脑损伤，但临床应用仍缺乏大量证据支持[43]。

6.6. CO 特异清除剂

特异性清除剂尚未在治疗 CO 中毒中运用。目前仅在研究阶段，有研究认为神经珠蛋白具有六配位结构，是一种细胞血红素蛋白，能通过减少细胞色素 C 或 NO 的生成产生神经保护作用。体外实验表明，通过基因工程改造而成五配位的蛋白质分子，能够有效清除体内 CO 与 NO，与 CO 亲和力较 Hb 高达 500 倍[44]。小鼠实验表明，向 CO 中毒的小鼠输注改造后的蛋白质分子，可增强从红细胞中去除 CO 的能力，恢复心率和血压，延长生存期，并可以加速肾脏排泄[45]。但目前仍需要大量实验证明其临床安全性及可用性。

其次，针对脑组织保护的亚低温辅助治疗、糖皮质激素治疗，以及辅以中药治疗均在临床上得到运用，但有效性及安全性还需要进一步得到证实。

7. 小结

CO 中毒是急性中毒常见类型之一，中毒的病理生理机制包括整体氧输送减少、线粒体呼吸抑制、离子通道功能异常及氧化和炎症因子激活等。目前尚无特效解毒疗法。HBO_2 是一种有效的治疗方法，作为目前 CO 中毒后对症和对因治疗首选。尽管如此，仍会有部分患者遗留精神及情感障碍。除了强化公共意识加强预防外，在诊治方面，及早识别及新的治疗方案仍是临床重点。继续研究能加快碳氧血红蛋白

分离及排泄的非药物治疗方法，以及特异性 CO 清除剂的构建与临床应用是迫切需要的。

参考文献

[1] Adach, W., Błaszczyk, M. and Olas, B. (2020) Carbon Monoxide and Its Donors—Chemical and Biological Properties. *Chemico-Biological Interactions*, **318**, Article ID: 108973. https://doi.org/10.1016/j.cbi.2020.108973

[2] 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

[3] Mattiuzzi, C. and Lippi, G. (2020) Worldwide Epidemiology of Carbon Monoxide Poisoning. *Human & Experimental Toxicology*, **39**, 387-392. https://doi.org/10.1177/0960327119891214

[4] Stearns, D. and Sircar, K. (2019) National Unintentional Carbon Monoxide Poisoning Estimates Using Hospitalization and Emergency Department Data. *American Journal of Emergency Medicine*, **37**, 421-426. https://doi.org/10.1016/j.ajem.2018.06.002

[5] Wang, L.L., Zhang, M., Zhang, W., *et al*. (2019) A Retrospective Study of Poisoning Deaths from Forensic Autopsy Cases in Northeast China (Liaoning). *Journal of Forensic and Legal Medicine*, **63**, 7-10. https://doi.org/10.1016/j.jflm.2019.02.008

[6] Ashcroft, J., Fraser, E., Krishnamoorthy, S., *et al*. (2019) Carbon Monoxide Poisoning. *BMJ*, **365**, l2299. https://doi.org/10.1136/bmj.l2299

[7] Schatzschneider, U. (2015) Novel Lead Structures and Activation Mechanisms for CO-Releasing Molecules (CORMs). *British Journal of Pharmacology*, **172**, 1638-1650. https://doi.org/10.1111/bph.12688

[8] Ryter, S.W., Ma, K.C. and Choi, A. (2018) Carbon Monoxide in Lung Cell Physiology and Disease. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, **314**, C211-C227. https://doi.org/10.1152/ajpcell.00022.2017

[9] Rosas, I.O., Goldberg, H.J., Collard, H.R., *et al*. (2018) A Phase II Clinical Trial of Low-Dose Inhaled Carbon Monoxide in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest*, **153**, 94-104. https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.09.052

[10] Lo, I.L., Boczkowski, J., Zini, R., *et al*. (2011) A Carbon Monoxide-Releasing Molecule (CORM-3) Uncouples Mitochondrial Respiration and Modulates the Production of Reactive Oxygen Species. *Free Radical Biology and Medicine*, **50**, 1556-1564. https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2011.02.033

[11] Lee, S.J., Ryter, S.W., Xu, J.F., *et al*. (2011) Carbon Monoxide Activates Autophagy via Mitochondrial Reactive Oxygen Species Formation. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, **45**, 867-873. https://doi.org/10.1165/rcmb.2010-0352OC

[12] 胡慧军, 孙强. 从一氧化碳的生理效应看一氧化碳中毒[J]. 中华医学杂志, 2018(10): 791-793.

[13] Kinoshita, H., Türkan, H., Vucinic, S., *et al*. (2020) Carbon Monoxide Poisoning. *Toxicology Reports*, **7**, 169-173. https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2020.01.005

[14] Jeon, S.B., Sohn, C.H., Seo, D.W., *et al*. (2018) Acute Brain Lesions on Magnetic Resonance Imaging and Delayed Neurological Sequelae in Carbon Monoxide Poisoning. *JAMA Neurology*, **75**, 436-443. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.4618

[15] Kuroda, H., Fujihara, K., Kushimoto, S., *et al*. (2015) Novel Clinical Grading of Delayed Neurologic Sequelae after Carbon Monoxide Poisoning and Factors Associated with Outcome. *Neurotoxicology*, **48**, 35-43. https://doi.org/10.1016/j.neuro.2015.03.002

[16] Ryter, S.W. (2019) Heme Oxygenase-1/Carbon Monoxide as Modulators of Autophagy and Inflammation. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, **678**, Article ID: 108186. https://doi.org/10.1016/j.abb.2019.108186

[17] Cronje, F.J., Carraway, M.S., Freiberger, J.J., *et al*. (2004) Carbon Monoxide Actuates O(2)-Limited Heme Degradation in the Rat Brain. *Free Radical Biology and Medicine*, **37**, 1802-1812. https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2004.08.022

[18] Olatunde, O., Raj, V., Tambe, V., *et al*. (2020) Carbon Monoxide Poisoning and Its Effect on QTc Prolongation. *Journal of Cardiology Cases*, **22**, 19-21. https://doi.org/10.1016/j.jccase.2020.03.009

[19] Dallas, M.L., Yang, Z., Boyle, J.P., *et al*. (2012) Carbon Monoxide Induces Cardiac Arrhythmia via Induction of the Late Na+ Current. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **186**, 648-656. https://doi.org/10.1164/rccm.201204-0688OC

[20] Dorey, A., Scheerlinck, P., Nguyen, H., *et al*. (2020) Acute and Chronic Carbon Monoxide Toxicity from Tobacco Smoking. *Military Medicine*, **185**, e61-e67. https://doi.org/10.1093/milmed/usz280

[21] Weaver, L.K., Churchill, S.K., Deru, K., *et al*. (2013) False Positive Rate of Carbon Monoxide Saturation by Pulse Oximetry of Emergency Department Patients. *Respiratory Care*, **58**, 232-240. https://doi.org/10.4187/respcare.01744

[22] Reumuth, G., Alharbi, Z., Houschyar, K.S., *et al*. (2019) Carbon Monoxide Intoxication: What We Know. *Burns*, **45**, 526-530. https://doi.org/10.1016/j.burns.2018.07.006

[23] Guo, D., Hu, H. and Pan, S. (2020) Oligodendrocyte Dysfunction and Regeneration Failure: A Novel Hypothesis of Delayed Encephalopathy after Carbon Monoxide Poisoning. *Medical Hypotheses*, **136**, Article ID: 109522. https://doi.org/10.1016/j.mehy.2019.109522

[24] Weaver, L.K., Valentine, K.J. and Hopkins, R.O. (2007) Carbon Monoxide Poisoning: Risk Factors for Cognitive Sequelae and the Role of Hyperbaric Oxygen. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **176**, 491-497. https://doi.org/10.1164/rccm.200701-026OC

[25] Lippi, G., Rastelli, G., Meschi, T., *et al*. (2012) Pathophysiology, Clinics, Diagnosis and Treatment of Heart Involvement in Carbon Monoxide Poisoning. *Clinical Biochemistry*, **45**, 1278-1285. https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2012.06.004

[26] Sohn, C.H., Huh, J.W., Seo, D.W., *et al*. (2017) Aspiration Pneumonia in Carbon Monoxide Poisoning Patients with Loss of Consciousness: Prevalence, Outcomes, and Risk Factors. *The American Journal of Medicine*, **130**, 1421-1465. https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.06.038

[27] Kim, S.J., Oh, H.S., Cha, Y.S., *et al*. (2020) Evaluation of Hepatic Injury in Acute Carbon Monoxide-Poisoned Patients in Emergency Department. *Human & Experimental Toxicology*, **39**, 883-889. https://doi.org/10.1177/0960327120909521

[28] Kim, S.G., Woo, J. and Kang, G.W. (2019) A Case Report on the Acute and Late Complications Associated with Carbon Monoxide Poisoning: Acute Kidney Injury, Rhabdomyolysis, and Delayed Leukoencephalopathy. *Medicine* (*Baltimore*), **98**, e15551. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000015551

[29] Porter, S.S., Hopkins, R.O., Weaver, L.K., *et al*. (2002) Corpus Callosum Atrophy and Neuropsychological Outcome Following Carbon Monoxide poisoning. *Archives of Clinical Neuropsychology*, **17**, 195-204. https://doi.org/10.1093/arclin/17.2.195

[30] Mimura, K., Harada, M., Sumiyoshi, S., *et al*. (1999) Long-Term Follow-Up Study on Sequelae of Carbon Monoxide Poisoning; Serial Investigation 33 Years after Poisoning. *Seishin Shinkeigaku Zasshi*, **101**, 592-618.

[31] Kuo, S.C., Hsu, C.K., Tsai, C.T., *et al*. (2018) Hyperbaric Oxygen Therapy and Acute Carbon Monoxide Poisoning. *The Journal of Nursing*, **65**, 11-17.

[32] Hampson, N.B., Piantadosi, C.A., Thom, S.R., *et al*. (2012) Practice Recommendations in the Diagnosis, Management, and Prevention of Carbon Monoxide Poisoning. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **186**, 1095-1101. https://doi.org/10.1164/rccm.201207-1284CI

[33] Wolf, S.J., Maloney, G.E., Shih, R., *et al*. (2017) Clinical Policy: Critical Issues in the Evaluation and Management of Adult Patients Presenting to the Emergency Department with Acute Carbon Monoxide Poisoning. *Annals of Emergency Medicine*, **69**, 98-107. https://doi.org/10.1164/rccm.201207-1284CI

[34] Weaver, L.K. (2020) Carbon Monoxide Poisoning. *Undersea and Hyperbaric Medicine*, **47**, 151-169. https://doi.org/10.22462/01.03.2020.17

[35] Hu, H.-J. and Fan, D.-F. (2017) Should Hyperbaric Oxygen Be Used in Acute Carbon Monoxide Poisoning? *American Journal of Emergency Medicine*, **35**, 1030. https://doi.org/10.1016/j.ajem.2017.02.027

[36] Zazzeron, L., Liu, C., Franco, W., *et al*. (2017) Pulmonary Phototherapy to Treat Carbon Monoxide Poisoning in Rats. *Shock*, **47**, 735-742. https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000797

[37] Sein, A.J., Schetz, D., Waldman, W., *et al*. (2017) Hyperventilation with Maintenance of Isocapnia. An "Old New" Method in Carbon Monoxide Intoxication. *PLoS ONE*, **12**, e170621. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170621

[38] Kreck, T.C., Shade, E.D., Lamm, W.J., *et al*. (2001) Isocapnic Hyperventilation Increases Carbon Monoxide Elimination and Oxygen Delivery. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **163**, 458-462. https://doi.org/10.1164/ajrccm.163.2.2003039

[39] Teerapuncharoen, K., Sharma, N.S., Barker, A.B., *et al*. (2015) Successful Treatment of Severe Carbon Monoxide Poisoning and Refractory Shock Using Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Respiratory Care*, **60**, e155-e160. https://doi.org/10.4187/respcare.03990

[40] Simonsen, C., Magnusdottir, S.O., Andreasen, J.J., *et al*. (2018) ECMO Improves Survival Following Cardiogenic Shock Due to Carbon Monoxide Poisoning—An Experimental Porcine Model. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*, **26**, 103. https://doi.org/10.1186/s13049-018-0570-6

[41] Shen, M., Fan, D., Zang, Y., *et al*. (2016) Neuroprotective Effects of Methane-Rich Saline on Experimental Acute Carbon Monoxide Toxicity. *Journal of the Neurological Sciences*, **369**, 361-367. https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.08.055

[42] Shen, M., Zheng, Y., Zhu, K., *et al*. (2020) Hydrogen Gas Protects against Delayed Encephalopathy after Acute Car-

bon Monoxide Poisoning in a Rat Model. *Neurological Research*, **42**, 22-30. https://doi.org/10.1080/01616412.2019.1685064

[43] 王静, 汪青松, 黄海丽, 等. 依达拉奉联合高压氧对 CO 中毒迟发性脑病小鼠血清 MDA 水平、SOD 活性及海马神经元凋亡的影响[J]. 安徽医科大学学报, 2012, 47(4): 383-387.

[44] Tejero, J., Sparacino-Watkins, C.E., Ragireddy, V., *et al*. (2015) Exploring the Mechanisms of the Reductase Activity of Neuroglobin by Site-Directed Mutagenesis of the Heme Distal Pocket. *Biochemistry*, **54**, 722-733. https://doi.org/10.1021/bi501196k

[45] Azarov, I., Wang, L., Rose, J.J., *et al*. (2016) Five-Coordinate H64Q Neuroglobin as a Ligand-Trap Antidote for Carbon Monoxide Poisoning. *Science Translational Medicine*, **8**, 173r-368r. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aah6571