

胎兒急性一氧化碳中毒

撰文 / 陳亦仁

懷孕婦女與一氧化碳中毒的關連，我們大致可分為急性及慢性中毒兩方面：前者常發生在意外事件中，如火災現場、洗澡時、火爐、汽車引擎等燃燒器，所造成的燃燒不完全而引起的，當然，蓄意自殺也常是造成中毒的原因之一。在慢性中毒方面，則以眾所周知的吸煙為主。我們要討論的主題，是在於急性中毒的影響、胎兒的反應、以及可能的治療方法。

關於一氧化碳對胎兒影響的研究雖然很多，但大多為抽煙對孕婦的傷害，相形之下，急性一氧化碳中毒對胎兒影響的文獻報告，則少之又少了。第一次，是由 Breslau, F. 在 1859 年提出，他一共整理了 23 個案例，其中有 8 個案例是母親與胎兒皆死亡，5 個案例為母親存活而胎兒死亡，餘 10 個案例母子俱存。到 1977 年，Longo 在英、法、德三地的文獻中，共只收集到 44 個案例，其中大部分是懷孕後期所暴露的情形。到今日，急性一氧化碳中毒對胎兒的影響，人類所知有限，尚有很多疑點未能解決。

一氧化碳在人體內之分佈

我們首先想了解的是，在中毒達穩定狀態時，母親與胎兒一氧化碳血紅素的濃度，到底是由那些因素所決定的。大致說來，母親一氧化碳血紅素〔HbCOm〕受到

I. 母體內的內生性一氧化碳量（人體代謝 Heme 之產物，其速率為 0.42ml / hr）；

II. CO 排出的快慢；

III. 母親血紅素對 CO 結合力的大小；

IV. 中毒時外界 CO 的濃度；

V. 胎盤對 CO 的通透性，及

VI. 胎兒本身所製造的 CO（約佔母體 CO 的 3%）；

以上這些因素的影響。Coburn Foster 及 Kane 在 1965 年，將其用公式表示出（見公式一）其中公式一

$$[\text{HbCO}_m] = \frac{P_{\text{Ico}}M[\text{HbO}_2]}{P_{\text{O}_2}} + \left(\frac{V_{\text{CO}_m} + V_{\text{CO}_f}M[\text{HbO}_2]}{F_{\text{O}_2}} \right) \left(\frac{1}{D_{\text{LCO}}} + \frac{P_{\text{B}} - P_{\text{H}_2\text{O}}}{V_{\text{A}}} \right)$$

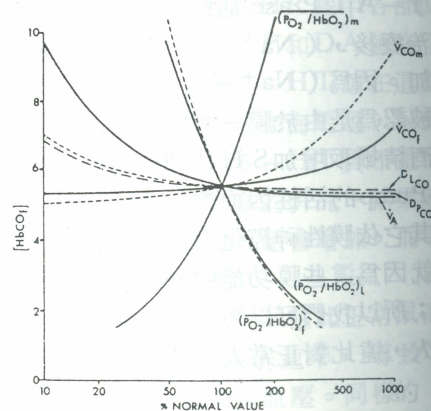
P_{Ico} 是吸入 CO 的分壓；M 是 CO 相對於氧對血紅素的結合力；〔HbO₂〕是帶氧血紅素的濃度； \bar{P}_{O_2} 是肺微血管的平均氣壓； V_{com} 是母親的內生性 CO

； V_{cof} 是胎兒的內生性 CO； D_{LCO} 是 CO 的擴散能力； P_{B} 是大氣壓； $P_{\text{H}_2\text{O}}$ 是水蒸氣壓力； V_{A} 是肺吸入量。事實上我們不須用到如此麻煩的公式，可以用公式二，約略估計出母親受 CO 中毒時的可能公式二

$$\begin{aligned} [\text{HbCO}_m] &= 0.41 + 184 P_{\text{CO}} (\text{mmHg}) \\ &= 0.41 + 0.131 \text{ inspired } [\text{CO}] \text{ in parts per million} \\ &= 0.41 + 1.309 \text{ inspired } [\text{CO}] \text{ in per cent} \end{aligned}$$

最高濃度，從這公式可以發，當無吸入 CO 時，母親的〔HbCOm〕約 0.41mmHg，影響胎兒〔COHb〕濃度的因素和母親差不多，唯一的差別在於胎兒的血紅素不同於成人。胎兒〔COHb〕一般約佔 0.7 到 0.25 百分比，和母親〔COHb〕的比值〔COHbf〕/〔COHbm〕約 0.6 到 1.6。我們將各變數對胎兒〔HbCOf〕的影響，可繪成圖（見圖一）其中每個因素都視為獨立變因。

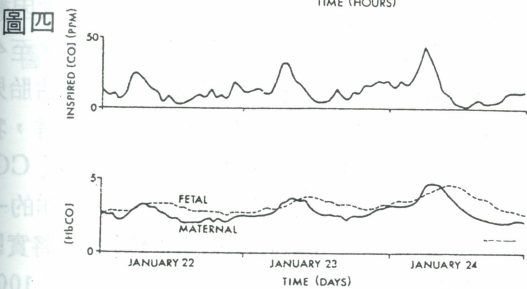
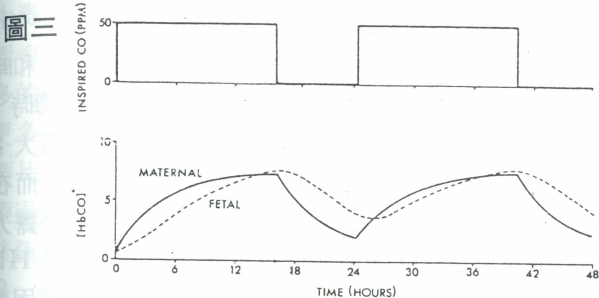
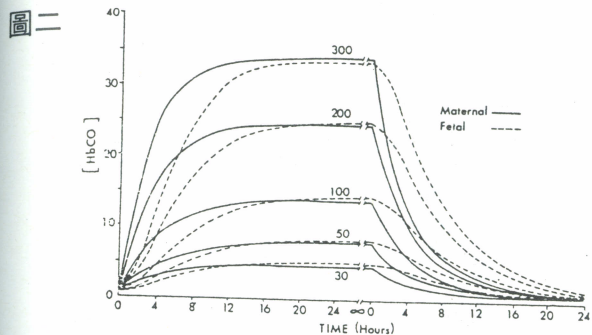
圖一



在對 CO 急性中毒的研究中我們比較有興趣的，是胎兒在整個中毒過程中，與母親〔HbCO〕的互動關係，我們可由圖二、圖三作一番探討。圖二藉由計算，預測暴露在 30、50、100、200 及 300 ppm 的 CO 下，以及後續洗去（無 CO 吸入）的濃度與時間關係圖。同樣地，圖三亦是表示相同的情形，我們可得結論如下：

- I) 胎兒的〔COHb〕濃度，在起初數小時內，上升的較母親的慢很多。
- II) 在暴露 14 ~ 24 小時後，胎兒的〔COHb〕將比母親高出甚多，約 10 ~ 15%。
- III) 在 CO 洗去的過程中，胎兒的〔COHb〕下降速率甚慢，半生期約 7 小時，而母親〔COHb〕的半生期約 2 小時。

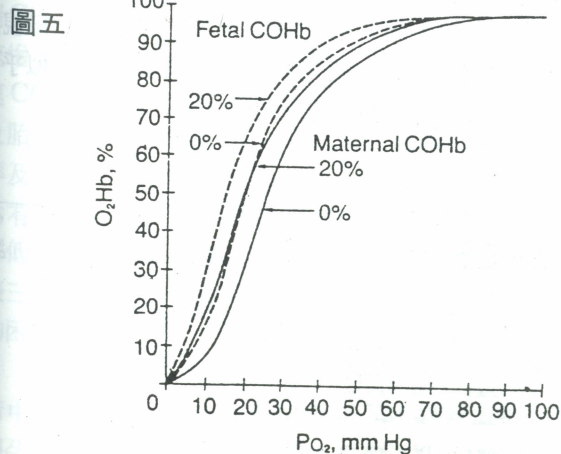
在圖四中，我們可看到一個連續三天暴露在CO裡中毒的情形，胎兒〔Hb CO〕的上升、下降斜率皆小，而濃度較母親為高。



一氧化碳的中毒機轉

1. 缺氧：初始中毒機轉

CO對血紅素的親合力是O₂的200倍，由於CO和O₂與血紅素結合部位相同，故CO會減少O₂血紅素結合的機會；另一方面，CO和血紅素結合後



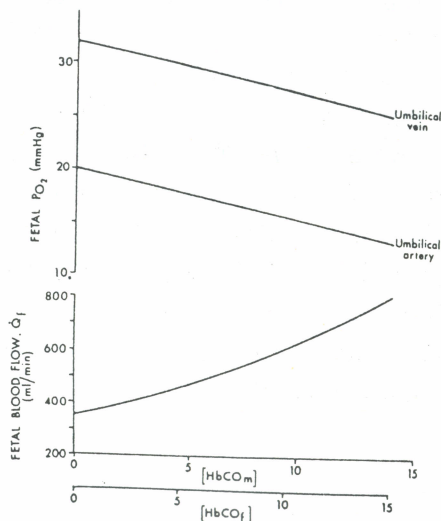
，會改變血紅素的結構，使血紅素緊緊抓住剩餘的氧分子，這使氧及血紅素解離曲線向左移動，身體組織無法得到充足的氧。（見圖五）

為什麼叫做「初始中毒機轉」呢？因為如在圖二中，胎兒〔CO Hb〕上升遠較母親為慢，所以胎兒起初中毒的原因，應是因母體高濃度〔CO Hb〕所造成的缺氧。連帶影響到胎兒，而非由胎兒的〔CO Hb〕所致。在臨床上，Ginsburg與Myers曾提出，胎兒的腦損傷與子宮內缺氧，有絕對的關係，而CO中毒的胎兒正有這種症狀。

而問題是，為什麼胎兒對此機轉的反應特別嚴重？可能的解釋是：

- I) 胎兒的氣壓只有20~30 mmHg，而成人的約100 mmHg，故微許的改變即對胎兒產生大影響。
- II) 胎兒的代償機制不足。在圖六中，我們可估計出臍動靜脈中氧壓的減少，須多少胎兒血來代償。在10%〔CO Hb〕時，胎兒血流量必須增加62%（每分鐘350 ml~570 ml），在更高的〔CO Hb〕，胎兒代償的血流量就高達數倍了，這種代償超乎胎傷能力所及。

圖六



III) 對於胎兒而言，或許其PaO₂與臨界值（Critical value）非常接近，所以些微的變動即可能傷害胎兒。

Longo L.D. 以及Hill E.P. 在動物實驗中指出，當胎兒〔CO Hb〕上升約15%後，維持十分或更長，則有57%的胎兒死亡；有5/11死於100 ppm的濃度，3/3死於300 ppm。故可知CO急性中毒中，當血中〔CO Hb〕上升之始，就可能已對胎兒造成傷害了。

2. 直接CO傷害：後續機轉

CO會干擾粒線體中的cytochrome oxidase，

造成細胞內氧化無法進行。Coburn 與 Kane 的實驗發現 10 ~ 12 % 的 [CO Hb] 造成 hemoglobin hepatoglobin 損失速率的下降，顯示 cytochrome P-450 的作用力下降，也就是說 CO 會直接傷害到細胞本身，但其被害程度，無法以血中 [CO Hb] 的濃度表示，因牽涉到細胞內胞器和 CO 的親合力，例如粒線體及一些細胞內血紅蛋白，就有極高度的親合力，在極低的 CO 濃度下仍可接合。

一氧化碳中毒病理變化

CO 慢性中毒如抽煙對孕婦的影響，有胎兒體重減輕、體長減短、新生兒死亡率上升；1977 年 Longo 又發表幾項，如胎位不正、羊膜易裂、及小孩閱讀能力受損。在急性中毒方面的傷害，1955 年 Curtis 分三組：第一組，母親及胎兒均死的，驗其 [CO Hb]，母親為 48 ~ 95 %，胎兒為 0 ~ 25 %；第二組，母親存活、胎兒死亡的，胎兒的 [CO Hb] 為 20 ~ 49 %，第三組，母親、胎兒俱存的，沒測血中 [CO Hb]。在這群個案中，為何第一組情況較第二組嚴重，但血中 [CO Hb] 反沒第二組高呢？這是在死亡後才驗的，第一組因中毒強，CO 尚未大量進入胎兒，即缺氧而死了，而第二組因時間較長，胎兒的 [CO Hb] 就提高了。

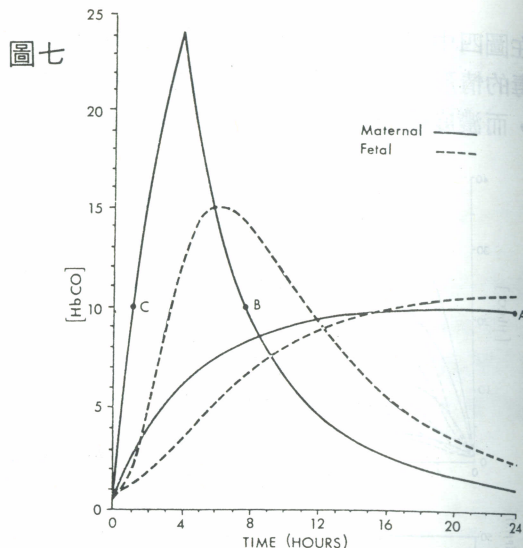
對於存活下來的胎兒，經追蹤，有一部分早夭，一部分則有神經方面的後遺症。表一乃是 Longo 所找到的個案，經追查整理出在神經方面所出現後遺症的情形，這些症狀和缺氧所造成的傷害相同，由病理解剖可知其主要是在基底核 (basal ganglia) 此外尚可見腦水腫 (brain edema)、皮質受損 (cortex damage)、點狀出血 (hemorrhage)，以及大範圍的壞死。

表一

Duration of gestation (mo.)	Duration of unconsciousness in mother (hr.)	Duration from delivery	Neurological sequelae	Ref. No.
4	5	4 yr. at time of report	Tetraplegia, microcephalus	21
6	Not given	8 yr. at time of report	Subnormal mental development	59
2	1½	3 days	Mongolism, pancreatic sclerosis*	131
7	—	16 mo. at time of report	Mental retardation, convulsions, strabismus	
8	12	3 ½ yr. at time of report	Mental retardation, athetosis, spasticity	
Term	Not given	9 days	Slighting of basal ganglia*	150
8	Not given	6 days	Cerebral atrophy, small brain, hydrocephalus internus*	164
9	5	13 hr.	Microcephalus, degenerated and liquified white matter*	204
3	9	8 mo.	Retarded psychomotor development (autopsy not performed)*	238

診斷與評估

對於一個懷孕婦女 CO 急性中毒，我們要如何估計胎兒血中的 [CO Hb]，是一個令人困擾的問題，我們無法以一般測法來測胎兒血中的 [CO Hb]。如圖七所示，分別是暴露在 24 小時 68 ppm 及 3 小



時 300 ppm 下，母親與胎兒血中 [CO Hb] 和時間的關係圖，我們可發現在 300 ppm 的 CO 中毒時，於 C 點及 B 點抽母親的血測，結果和胎兒相差甚大；在 C 點母親的 [CO Hb] 顯然較胎兒高許多，而在 B 點又低於胎兒 [CO Hb]。這牽涉到 CO 暴露方式，我們不能藉母親的檢體來得知胎兒的 [CO Hb]。這使我們欲得知胎兒 [CO Hb] 顯得非常困難，且胎兒 [CO Hb] 與預後的關係亦不可知，至今無法找到一個臨界值或最大容許濃度，用以評估胎兒是否受到傷害。事實上，從前述的中毒機制而言，我們或許該重視的，是胎兒血中的含氧量，而非 [CO Hb] 值。Ginsberg 在對 Rhesus honkey 所作的一系列實驗中，曾藉由胎兒血中含氧量與預後，將實驗的結果分三組：第一組含氧量 2.1 ~ 2.4 ml / 100 ml，第二組為 1.9 ml / 100 ml，第三組為 1.6 ~ 1.8 ml / 100 ml，而其預後大不相同，第一組全無病理變化，第二組有局部病變，第三組則為大範圍的壞死，這似乎顯示氣壓對預後有明顯的關連。

1988 年 Caravat et al 對其收集的個案做的研究，見表二，得到幾個結論：(1) 母親的症狀與其血中的一氧化碳濃度並沒有一致性；如表者 1. 2. 3.，母親 [CO Hb] 大不同，但其臨床症狀差不多。(2) 母親的臨床症狀愈嚴重的，胎兒的預後也愈差，我們似乎可由母親的臨床症狀來評估胎兒的預後。

表二

Patient	Gestation (wk)	Carbon Monoxide Source	Duration of Exposure (hr)	Symptoms	Maternal COHb (% Saturation)	Fetal COHb Saturation (%)	Treatment	Fetal Outcome	Maternal Outcome
1	20	Furnace	6	Dizziness, headache, nausea	9.6	...	NFM* (10 hr)	2,900-g girl	Good
2	16	Furnace	48	Dizziness, headache, nausea	23	...	NFM (24 hr)	2,920-g boy	Good
3	30	Heater	16	Headache, weakness	39	...	NFM (8 hr)	3,940-g boy	Good
4	38	Furnace	<24	Corn, corn-bolus	32	...	Iron lung	Stillborn girl	Good
5	38	Furnace	>0	Alert	5	Inconclusive	NFM (24 hr)	1,360-g stillborn boy	Good
6	13	Furnace	>6	Corn, somnolent	2.8	...	NFM (48 hr)	33-week stillborn, 1,210-g girl with multiple anomalies	Good

表三

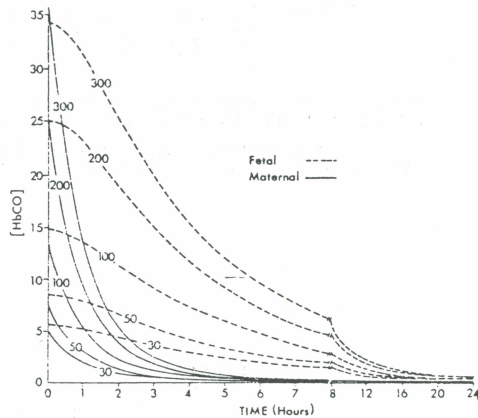
evidence Opposing or Supporting the Use of Hyperbaric Oxygen (HBO) Treatment During Pregnancy

Author	Pregnant Subject	Oxygen Exposure†	Pregnancy Outcome
Opposing use*			
Ferm ²⁶	Hamster	3.6 ATA x 3 h 4.0 ATA x 2 h	Increased fetal anomaly rate
Fujikura ²⁷	Rabbit	1.2 ATA x 15 h	Increased retrofetal fibrioplasia and prematurity
Telford et al ²⁸	Rat	2.0 ATA x 6 h	Increased fetal resorption
Miller et al ²⁹	Rat	3.0 ATA x 6 h	Increased cardiovascular defects
Supporting use			
Ferm ²⁶	Hamster	3.0 ATA x 3 h	No malformations
Cho and Yun ³⁰	Rat (exposed to CO prior to HBO)	3.0 ATA x 20 min	Significant decrease in pregnancy resorption compared with untreated group
Gilman et al ³¹	Hamster	US Navy Table 6†	No significant differences between fetuses from treated group and control
Hollander et al ³²	Human	3.0 ATA x 48 min	Healthy newborn
Present case	Human	2.4 ATA x 90 min	Healthy newborn

治療

在對CO中毒的孕婦治療，我們必須先了解CO中毒在胎兒所表現的特性。如前述，CO在胎兒的代謝率較慢，也就是說，欲降胎兒的〔CO Hb〕須更多的時間（見圖八），因此在用純氧治療時，必須花更多的時間。Hill et al. 在他的研究中指出，至少要比一般治療多五倍以上的時間，但在這般冗長的治療過程中，胎兒依舊處於中毒的狀態，此對胎兒的預後極為不利，為解決這問題，可否用這高壓氧治療呢？

圖八



蘇維埃聯邦曾用高壓氧來治療孕婦的缺氧症狀，其中包括先天性心臟病、毒血症、糖尿病等，在英國也曾使用過；同時在許多動物實驗中也指出，高壓氧對CO中毒有很好的治療效果，其主要功能在於①快速增加血中的含氧量。②降低血中CO的濃度。③加速CO與 cytochrome 的解離。報告並指出，對母親及胎兒都有顯著的好處，且減低胎兒在出生時的死亡率及併發症。但高壓氧對胎兒有許多不利的影響，包括有胎兒畸形、視網膜病變、心血管病變、胎盤血流降低，及 ductus arteriosus 的提早關閉等等，見表三，這使我們在高壓氧的治療上，面臨著抉擇兩難的困境。

1989年Karen B. Van Hoesen等，在個案報告中，對一位十七歲、CO中毒、有神經方面症狀而懷孕37週的婦女，用高壓氧治療，得到良好的結果

。Karen 認為胎兒可以忍受短時間的高壓氧治療，不致造成傷害，因此他建議如下：

- (1)當母親的〔CO Hb〕曾超過20%，則須接受高壓氧治療。
- (2)只要患者有神經方面的症狀出現，則不論其〔CO Hb〕值多少，都要採高壓氧治療。
- (3)若胎兒表現出不適，如心跳加快，降低 beat variability，則採取高壓氧治療。
- (4)若無法採取高壓氧治療，則用純氧治療，時間是降低母親〔CO Hb〕< 5%的五倍時間。
- (5)在高壓氧治療的十二小時後，若尚有神經症狀或胎兒有不適，則可再接受高壓氧治療。

討論

對於任何一位孕婦的急性一氧化碳中毒，都必須視為緊急的中毒事件，其對胎兒造成的傷害非常大。問題在於當我們處理一氧化碳中毒時，胎兒就可能已經死亡了，所以治療愈早，對預後愈好。

至目前為止，我們尚無法找出一個數值，以評估胎兒可忍受一氧化碳中毒的最大濃度，我們也不明瞭懷孕週數和一氧化碳中毒之間的關係，不同週數的胎兒與一氧化碳中毒的反應是否有差異？胚胎發育和中毒後神經症狀的後遺症之間，有何關連？我們能否在中毒之時即預估日後會有何變化？這些都是有待我們去研究及討論的問題。

參考資料

1. Karen B Van Hoesen, MD; Enrico M. Camporesi, MD; Richard E. Moon, MD; Marvin L. Hage, MD; Claude A. Piantaclosi, MD; Should Hyperbaric oxygen be used to treat the pregnant patient for acute carbon monoxide poisoning? A case report and literature review. JAMA February 17 1989-vol 261 No 7.
2. Caravati et al: Fetal toxicity associated with maternal carbon monoxide poisoning. Annals of emergency medicine 17:7 July 1988.
3. Long LD; The biological effects of carbon monoxide on the pregnant woman, fetus, and newborn infant. Am J Obstet Gynecol 1977; 129:69-103.
4. Ginsburg MD, Myers RE: Fetal brain injury after maternal carbon monoxide intoxication: Clinical and neuropathologic aspects. Neurology 1976; 26:15 ~ 23.
5. Copel JA, Bowen F, Bolognese RJ: Carbon monoxide intoxication in early pregnancy Obstet Gynecol 1982; 59:268 - 288.
6. Hill EP, Hill JR, Power GG, et al: Carbon monoxide exchanges between the human fetus and mother: A mathematical model. Am J Physiol 1977; 232: H311-H323.
7. Goldstein DP: Carbon monoxide poisoning in pregnancy Am J Obstet Gynecol 1965; 92:526 ~ 528.
8. Fredrick J, Alberman ED, Goldstein H: Possible teratogenic effects of cigarette smoking. Nature 231:529, 1971.