

编者按 国家科委“七五”重点医药科技攻关课题——职业病防治的研究(75-62-03)各分题均按时完成任务,取得重大成果,于1990年11月通过国家验收。本刊受中华劳动卫生职业病学会职业病学组的委托,组织职业病各有关专题(主要是职业病临床,也吸收部分其它有关专题)的综合报告稿件作学术交流。限于篇幅,只能简略刊登研究工作内容。署名也从简,按送交的综合报告简署刊登,不代表该项研究的上报排名及顺序。参加研究工作的单位名单从略。

职业中毒性神经系统疾病的机理及诊断研究

中国预防医学科学院劳动卫生与职业病研究所 何凤生

在生产环境中,对中枢及周围神经系统具有毒作用的化学物质多达数百种,但在职业中毒性神经系统疾病中,以中毒性脑病、中毒性类神经症和中毒性周围神经病为三类常见的主要症候群。为研究其诊断与机理,本专题组选择了急性一氧化碳中毒及其迟发脑病、慢性二硫化碳中毒和丙烯酰胺中毒作为研究课题。

一、急性CO中毒及迟发脑病

1. 大脑诱发电位临床应用的研究:

(1) 应用大脑体感诱发电位(SEP)、视觉诱发电位(VEP)、听觉诱发电位(BAEP)方法,先对109例健康成人进行检查,首次采用逐步回归处理后再用估计多元回归模型及其残差的方法,处理各指标与年龄、性别和身高相关的交叉干扰,建立了三种大脑诱发电位的以多元回归及其残差2.5标准差为上限的正常值判断基础。

(2) 对180例急性CO中毒及迟发脑病病例进行三种诱发电位检查,并联合应用正中神经及胫后神经SEP进行动态观察与比较,发现SEP中长潜时成分异常率在急性中毒时高达81.8%,迟发脑病时亦高达78.1%,与意识障碍程度高度相关。VEP异常的阳性率亦超过50%,其中 P_{100} 峰潜时大于150ms者均预后不良。BAEP在呈现昏迷并有脑干反射减退的患者中异常率高达77.8%。如持续异常,预后严重,如在假愈期中由正常转为异常,有预示迟发脑病发生的作用。三种大脑诱发电位皆无创伤性,可重复检查,联合应用后对急性CO中毒及其迟发脑病有辅助分级诊断、判断病情预后及确定病变部位的作用,有很高的临床价值。

2. 颅脑CT的诊断价值:对100例CO中毒患者进行了颅脑CT观察,发现CT异常率在重度CO中毒者中占41.5%,在迟发脑病者中占87.5%。CT异常

主要表现为双侧皮层下白质、苍白球或内囊密度减低,后期出现脑室扩大或脑沟增宽,与该病大脑白质髓鞘脱失、苍白球软化及后期出现脑萎缩的病理改变相符,对CO中毒脑部病变可准确定位诊断并辅助判断病情预后。通过动态观察发现:

(1) 无迟发脑病的重度急性一氧化碳中毒者一旦出现CT异常,其表现与发生迟发脑病者的CT病变非常相似,即都以皮层下白质及苍白球密度减低为主,但前一类中毒者往往演变为去皮层状态,不易恢复,而迟发脑病者CT可见好转,临床亦常显著恢复,提示两类患者脑中病变好发部位虽然相似,但其病理机制却有不同。

(2) CT异常往往在临床症状及大脑诱发电位或脑电图出现异常后两周方才显现。因此提出,CT检查最佳时间应在脑病症状持续出现两周之后。

3. 脑电图和生化指标的临床诊断价值:

(1) 通过165例脑电图观察,证实对CO中毒可辅助判断病情与预后。190例心电图检查有三分之一显示异常,皆于高压氧治疗后可迅速恢复。甲皱微循环变化亦多与病情一致。

(2) 观察到CO中毒者血清LDH、CPK、GOT、GPT及血浆乳酸升高与中毒缺氧程度相关,血清SOD活性下降,LPO降低。LDH₁、LDH₂和LDH₃明显降低及LDH₄和LDH₅显著升高则与并发症相关,有72例血中尿素氮增高,其中仅8例肯定有急性肾功能衰竭,提示CO中毒时尿素氮的升高可能由于肾外因素所致。红细胞Ach受体、红细胞膜Ca-Mg-ATPase、Na-K-ATPase、N-乙酰神经氨酸未见改变。

4. 对迟发脑病发病危险因素的分析流行病学研究:对1986~1989年223例急性CO中毒住院患者进行调查及随访3个月,将97个指标与发生迟发脑病的关

系进行单因素分析及多因素分析,初步明确年龄大,从事脑力劳动为主的职业,既往有高血压病史、急性期昏迷持续2~3天,昏迷清醒后头晕与乏力持续时间较长,以及恢复期有精神刺激共六种因素为急性CO中毒迟发脑病的发病危险因素,建立了预测急性CO中毒患者发生迟发脑病概率的 Logistic 回归方程。

5. 发病机理的研究:

(1) 建立动物模型:大鼠经一次长时间(9小时)静式染毒,多次间断性高、低浓度交替动式染毒,必要时给予高压氧抢救后,制成急性CO中毒模型,临床表现昏迷,病理检查观察到大脑皮层神经细胞缺失呈带状分布,海马CA₁段神经细胞及小脑浦氏细胞缺血性变。

(2) 神经生理研究:建立了大鼠的大脑视觉和体感诱发电位测定方法。在大鼠急性CO中毒模型中,低浓度(150ppm)未见脑诱发电位改变,高浓度可见视觉及体感诱发电位潜伏时延长及波幅降低。

(3) 神经生化研究:

a. 观察到重度急性CO中毒的大鼠脑GSH_{px}及SOD升高,PGF₂下降,个别大鼠脑蛋白降低,GSH下降,MDA升高,GSH_{px}及SOD在停止中毒后迅速恢复正常,说明CO能否引起脂质对氧化改变,取决于机体清除自由基的能力,而且这种脂质过氧化反应是一过性的。但PGF₂则见持续下降,CO中毒的神经精神症状可能与之有关。

b. 大鼠急性CO中毒后,还观察到碳氧血红蛋白量增高,细胞色素氧化酶抑制;大脑皮层及纹状体中神经节苷酯量减少与缺氧有关;皮层和纹状体中DNA含量降低,反映蛋白合成减少;皮层、海马和纹状体多巴胺、5-羟色胺、5-羟吲哚乙酸、高香草酸、3-羟基-4-甲氧基苯乙醇含量有波动性增高或降低,与文献报道的结果相似。

c. 对15例急性CO中毒及迟发脑病患者检测脑脊液中2',3'-环核苷酸-3'-磷酸二酯酶(CNP)活性,结果增高,脑脊液中IgG鞘内合成率及IgG指数亦均升高。提示患者中枢神经系统可能有髓鞘脱失及对自身抗原免疫应答增强的表现。

二、慢性二硫化碳中毒

1. 神经行为学诊断意义的研究:

(1) 将WHO/NCTB全套神经行为学测试组合进行汉化及规范化,并与协作单位制成了视运动反应测定仪及Santa-Ana测试器材,向全国供应,1990年已举办第一期全国学习班,实现了在国内

推广应用世界卫生组织神经行为核心试验成套组合(NCTB)。

(2) 在数百名不接触有害物质的职工中探索了正常人群的NCTB“参比值”,可用作小范围调查的对比。对该方法的合理性、稳定性、灵敏度及主要混淆因素进行了研究。

(3) 对245名二硫化碳作业工人应用NCTB进行神经行为学效应评价,发现CS₂作业工人的神经行为改变,以记忆障碍及情绪不稳为主,对甲苯、汞、锰等作业工人亦应用NCTB进行检查,皆发现接触水平与行为功能改变存在依存关系,提示NCTB为敏感的方法。

(4) 通过协作制成适合我国职业人群测试的电子计算机化的神经行为测试评价系统中文版软件(NES-C),共含22项分测验,可在IBM、PC/XT及兼容机上运行。经初步测试,提示NES-C的稳定性与重现性均可达到要求,无明显“熟练效应”,可重复使用。

2. 神经电生理研究:对226名长期接触CS₂作业工人进行心电图与神经传导速度检查,观察到神经肌电图可早期发现周围神经损害,病变符合轴索变性特点。

胫后神经SEP结果显示脊髓传导时间较对照组延长,提示CS₂中毒性神经病亦属于中枢-周围远端型轴索病。

但VEP及BAEP在所查CS₂接触者中未见异常。

3. 其它诊断指标的研究:对138名长期接触CS₂作业工人进行眼科检查,发现接触组视网膜动脉硬化,角膜知觉减退和视网膜微动脉瘤与对照组并无差别。

合成了二硫化碳代谢物二硫代噻唑烷-4-羧酸(TTCA),建立了尿中TTCA的高压液相色谱测定法,并检测了161名CS₂作业工人及115名对照组尿中TTCA,发现接触组尿中TTCA明显增高,班后高于班前,证实尿中TTCA是反映工人近期接触CS₂的良好指标。

4. 发病机理研究:

(1) 神经生理研究:

a. 视觉诱发电位及体感诱发电位研究:在大鼠以递增浓度吸入CS₂染毒后,于高浓度(300~800ppm)下可见视觉诱发电位晚成份(特别是PREP)潜伏时延长以及体感诱发电位改变。

b. 应用神经传导速度测定技术,观察到二硫化碳中毒大鼠的周围神经损害,比中枢神经损害为早。

(2) 神经生化研究:

a. 对亚慢性吸入二硫化碳中毒大鼠测定血清中N-乙酰神经氨酸, 发现结果增高。

b. 测定脑及坐骨神经的神经节苷酯, 发现脑中含量显著增高而周围神经含量下降, 说明CS₂可干扰神经节苷酯的代谢, 可能为CS₂对周围神经毒作用机制之一。

c. 神经组织中的丙二醛、西夫氏碱、谷胱苷肽、谷胱苷肽过氧化物酶、超氧化物歧化酶和铜、锌含量未见明显变化, 提示脂质过氧化和微量元素在CS₂中毒机制中不起重要作用。

d. 在亚慢性CS₂中毒大鼠中, 脑及血浆的PGF_{2α}下降, 血浆中cAMP降低, 脑线粒体Ca-Mg-ATPase亦下降, 提示前列腺素失调可能与CS₂中毒机制有关。

三、丙烯酰胺中毒

1. 流行病学研究: 对五个丙烯酰胺生产工厂中175名作业工人及73名对照者进行了横断性流行病学研究。发现: a. 聚合及交换岗位空气中丙烯酰胺浓度较高(5.55~9.02mg/m³); 工人皮肤污染以手足为重; b. 丙烯酰胺作业工人的周围神经症状与体征明显高于对照组, 少数人并有小脑功能障碍, 但未见其他系统器官的明显异常; c. 丙烯酰胺作业工人的神经肌电图异常明显增多, 其神经源性损害且可出现于无明显周围神经体征的接触者; d. 丙烯酰胺中毒患病率以山东鲁厂最高, 达73.2%, 中毒患者多发生于聚合及交换岗位, 浙江为22.6%, 汤厂的个人防护较好, 未发现中毒者。说明中毒的发生与防护条件不良密切相关。

2. 临床研究: 对102名丙烯酰胺中毒患者进行了细致的临床观察, 发现:

(1) 职业性丙烯酰胺中毒轻症主要表现为感觉运动性周围神经病, 重症呈亚急性发病, 先出现小脑

症状, 继之表现为多发性周围神经病。

(2) 神经肌电图检查不仅包括肌电图与神经传导速度, 还观察了H反射和T反射。结果发现丙烯酰胺中毒者除有神经原性损害的肌电改变外, 远端感觉神经电位波幅降低, T反射潜伏期延长, H反射及T反射未能引出者皆合并有跟腱反射的迟钝或消失。神经肌电图异常也可出现于不具有周围神经体征的丙烯酰胺作业工人中, 证实神经肌电图具有早期诊断价值, 其变化符合周围神经轴索变性的电生理特点。

(3) 通过对丙烯酰胺作业工人具有周围神经症状及体征者进行的脊髓及大脑诱发电位研究, 并与对照者比较, 发现其脊髓传导时间延长; 脊髓传导速度减慢, 但颈髓以上中枢传导时间未见改变, 提示脊髓上行传导神经纤维受损, 与丙烯酰胺中毒性神经病属于“中枢-周围性远端型轴索病”的病理特点相符。

3. 发病机理研究:

(1) 对丙烯酰胺中毒小鼠进行神经病理研究, 在光镜及电镜下观察, 证实丙烯酰胺中毒性神经病属于中枢-周围性远端型轴索病; 在亚急性中毒小鼠中还观察到小脑浦氏细胞固缩变性, 胞浆中滑面内质网增多聚集, 呈葱皮样排列, 可解释丙烯酰胺中毒临床表现。

(2) 对丙烯酰胺中毒大鼠进行肌电、神经传导速度及脊髓诱发电位研究, 亦观察到符合中枢-周围性远端型轴索病特点的电生理改变, 结果与中毒患者的神经电生理改变一致。

(3) 神经生化研究发现: ① 中毒大鼠坐骨神经的β-葡萄糖醛酸酶于染毒停止后中毒症状好转时增高, 反映坐骨神经受损后修复反应。② 亚急性中毒大鼠脑纹状体及小脑的钙调蛋白(CaM)及Ca-Mg-ATP酶的活性明显增高, 说明丙烯酰胺中毒可引起细胞内钙稳态失调, 提示细胞内Ca库对钙隔离作用的失调可能是丙烯酰胺毒作用机理之一。

Studies on the Mechanism and Diagnosis of Occupational Neurotoxic Diseases

He Fengsheng

The clinical manifestations of acute carbon monoxide poisoning, chronic carbon disulphide poisoning and acrylamide poisoning represent the three main syndromes of occupational neurotoxic diseases, i. e. toxic encephalopathy, toxic neurotic syndrome and toxic poly-

neuropathy.

In order to investigate the mechanism and diagnosis of these neurotoxic illnesses, the following studies were carried out.

1. Acute carbon monoxide (CO) poisoning and delayed encephalopathy

The somatosensory (SEP), visual (VEP) and brain stem auditory (BAEP) evoked potentials were conducted in 109 healthy adults and the normal limits of the three modalities of evoked potential were obtained by a regression equation with 2.5 times standard deviation of the residual deviation. The results of multimodality of evoked potentials in 180 patients compared with the normal values showed that the changes of long latency components of SEP (N₃₂, N₆₀), the III—V interpeak latency of BAEP and the P₁₀₀ latency of VEP were significantly sensitive parameters in evaluating brain dysfunction and prediction of prognosis. The CT scanning in 100 patients confirmed the selective lesions in bilateral subcortical white matter and globus pallidus which led to brain atrophy at later stage.

The results of an epidemiological study on 223 in patients and analysed by Logistic regression revealed that the risk factors for the development of delayed encephalopathy including elderliness, mental work, previously with hypertension, coma lasting for 2-3 days, long standing dizziness and fatigue after regaining consciousness and mental stimulation during recovery.

The determination of myelin basic protein and IgG in cerebral spinal fluid indicates the possible immunological mechanism of occurrence of delayed encephalopathy.

(上接第11页)

the advantage of high kV technique.

During the past 4~5 years, we have finalized our investigation and in our routine work, the radiographs of excellent quality is kept steadily at a rate of 60~70%. We established procedure in detail for exposure which turned out to be practical and useful during training demonstration. A series of 37 chest films showing every category of 1986 Chinese Classification of Pneumoconioses had been collected. These films could be used as the

2. Chronic carbon disulphide poisoning

To detect the neurobehavioral effects of carbon disulphide and other solvents, the WHO neurobehavioral core test batteries (WHO/NCTB) were adapted into Chinese version showing comparable validity and higher applicability. The reaction time equipment has been reproduced in China following the WHO design and supplied to the users in China with much cheaper cost. A computerized neurobehavioral evaluation system in Chinese version (NES-C) has also been developed which is as efficient and applicable as those applied in the English speaking countries.

Evidences obtained by electromyographic studies, ophthalmological examinations and detection of urinary TTCA point out the necessity of revision of the current diagnostic criteria for chronic carbon disulphide poisoning. In addition depletion of prostaglandin F₂ in brain was found in the animal studies.

3. Acrylamide poisoning

The significance of electroneuromyography in early detection of toxic neuropathy in addition to the occupational history and clinical manifestations has led to the establishment of diagnostic criteria for occupational acrylamide poisoning.

Disturbances of calcium hemostasis were explored in the investigation of mechanism of acrylamide neurotoxicity.

bases of establishing a new set of Standard Films. 20 of these films were comparable with the ILO Standard Films 1980, 16 of them had better morphology of opacities as well as technical quality. Another 2 were at the same level. Dr. Greene of MGH Harvard Medical School in Boston, being impressed with the quality of our films, wrote to us extending his heartiest congratulations for the quality of film which he considered being of highest standard one to which he did not often meet in the United States.