

锰中毒诊断和治疗研究进展

胡存丽¹, 李忠²

(1. 沈阳市劳动卫生职业病研究所, 辽宁 沈阳 110024; 2. 沈阳市第九人民医院, 辽宁 沈阳 110024)

摘要: 概括了近10年国内外锰中毒诊断和治疗的研究进展。内容包括神经行为学、神经生化学、神经电生理学、免疫、内分泌指标和医学影像学技术在锰中毒诊断和鉴别诊断中的应用, 及目前用于临床锰中毒治疗的新药和新方法。

关键词: 锰; 锰中毒; 早期检测;

中图分类号: O614.7⁺11 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X(1999)06-0363-03

Progression on the clinical diagnosis and treatment of manganism poisoning

HU Cun-li, LI Zhong

(Shenyang Municipal Institute of Occupational Health and Medicine, Shenyang 110024, China; 2. Shenyang ninth people's Hospital, Shenyang 110024, China)

Abstract This paper summarized the progression on diagnosis and treatment of manganism in recent ten years including application of monitoring indices (neurobehavioural, neurobiochemical, electro-neurophysiological, immunological and endocrinological indices), medical imagetechniques used in diagnosis and differential diagnosis of manganese poisoning as well as the new drugs and new method used in treatment.

Key words: Manganese; Manganism; Early monitoring

目前严重的职业性锰中毒已少有发生, 但污染所致的锰接触仍存在。故研究长期低水平锰暴露的早期效应, 寻找灵敏和特异的早期检测指标, 对于提高锰中毒的诊断和防治水平具有十分重要的意义。锰的毒性检测技术和锰中毒的临床治疗都有了新的进展。本文拟就近期上述方面的研究作综述如下。

1 锰毒作用的早期效应研究

锰进入机体后, 可对神经、免疫、内分泌、生殖等多个系统造成不同程度的损害, 目前对其早期效应的研究主要有以下几个方面。

1.1 锰神经毒作用的早期效应

慢性锰中毒可致不可逆的锥体外系损伤, 对锰神经毒性的早期检测是预防慢性锰中毒的重要措施。近年神经行为学、神经生化学、神经电生理学已被用于筛选锰中毒早期检测指标的研究中。

1.1.1 神经行为学指标

锰的神经行为学指标主要用于检测锰对心理运动能力、手稳定度及早期精神情绪变化的影响, 可以较灵敏地反映中枢神经系统整合功能状态。研究多采用数个不同功能的综合测试方法, 但结果不尽一致。陈骥光等^[1]曾对44名接触锰的干电池制造工和电焊工进行了成套的神经行为功能测试, 结果显示, 接触组神经系统症状得分高于对照组, 而语言、核心行

为功能与指叩、积木图案、视觉再生、数字顺序和情感得分均低于对照组, 其中语言和核心行为功能总得分与尿锰呈负相关, 提示职业性长期锰接触神经行为功能损害程度与锰接触存在明显的接触水平-反应关系。Mergler等^[2]通过配对研究, 对从事锰合金生产的工人(锰尘浓度几何均值 $0.89\text{mg}/\text{m}^3$, 可吸入性锰 $0.04\text{mg}/\text{m}^3$)进行了神经行为学测试, 结果表明, 配对者在精神症状、情绪状态、心理运动能力、感觉灵敏度、嗅觉阈方面差异显著, 而语言流畅度、简单本运算力、阅读能力基本一致。Iucchini等^[3]的研究也发现接触锰的工人血锰、尿锰水平与心理行为能力存在明显的相关性, 认为神经行为学测试可作为早期检测锰对神经系统不良作用的一项敏感指标。

尽管多数学者推荐将神经行为测试作为锰中毒早期检测指标之一, 但目前尚无统一的专门用于锰神经行为毒性检测的最佳测试组合, 且由于该方法易受多种因素的影响, 目前还仅局限于群体水平研究, 如何有效地控制各种干扰因素, 使之能在个体水平上筛选出早期的锰中毒患者, 是今后研究的重点。

1.1.2 神经生化学指标

目前, 对与中枢神经递质及其酶学相关的各类物质的研究日益受到学者关注, 人们通过检测它们在外周组织中的变化来探讨锰对中枢神经系统的早期效应。Siqueira^[4]研究发现, 锰接触工人尿中普遍存在多巴胺代谢产物高香草酸(HVA)排泄升高的现象; Buchet^[5]的研究指出从群体角度看尿中HVA水平与尿锰含量间存在较弱的具有统计学意义的正相关($r=0.20$, $P=0.04$), 该结果与动物实验锰中毒早期多巴胺在脑中

收稿日期: 1999-05-26 修回日期: 1999-10-11

作者简介: 胡存丽(1973—), 女, 学士学位, 研究方向: 职业中

转化激活现象相一致,故提出将尿HVA作为早期锰中毒检测指标的可能性。Smagiassi等^[6]对从事锰合金生产的接触锰工人及其对照进行了儿茶酚胺代谢相关酶——血小板单胺氧化酶(MAO)和血清多巴胺-β-脱羧酶(DBH)活性测定,结果表明,血MAO活性与对照组间差异无显著意义,但暴露组工人DBH活性与锰的累积暴露指数间存在显著的剂量-反应关系。目前有关该类物质的研究还处于探讨阶段,其作为锰中毒早期检测指标的特异性和可靠性还有待更为深入细致的探讨。

1. 1. 3 神经电生理学指标

一般认为锰中毒早期脑电图的改变不明显。Szelega^[7]测试了57名锰接触者的3对末梢运动神经和感觉神经纤维的传导速度,并对两组肌群作了肌动描记。结果表明,运动纤维传导速度(MCV)减慢23人,占总数的40.0%;感觉纤维传导速度(SCV)减慢32人,占总数的56.1%;肌动描记图显示21人呈现去神经支配的运动传导障碍。Petkova等^[8]通过对144名接锰工人长达5年的电子肌动描记观察指出,锰引发的麻痹症具有发病缓慢、平稳等特点,与原发性和继发性有着不同的肌张力增强的肌动描记表现,认为该测试方法在早期阶段具有更为可靠的预见性和诊断性。Sjogren等^[9]研究则发现接触锰工人的事件相关听觉激发电位(P300)呈现潜伏期延长的趋势。

1. 2 免疫功能检测指标

吴骏等^[10]对包头地区5个厂矿从事电焊作业的266名工人进行的免疫功能检查结果显示,其体液免疫和细胞免疫与对照组相比差异显著,主要表现为IgG、IgA含量升高和细胞免疫功能的下降;他们认为免疫功能检查操作简单,方法稳定,易被作业工人所接受,可用作锰作业工人体检的筛查指标。此一结果与先前报道的锰接触组除IgM显著下降外,其余血浆免疫球蛋白及补体C₃、C₄的浓度与对照组间无显著差异的结果不尽相同。

1. 3 内分泌激素指标

近年的研究表明长期接触锰可影响内分泌系统的功能,导致血浆中多种激素水平的改变。Mutti^[11]研究发现,接触低浓度锰工人血浆催乳素(PRL)水平显著高于对照组($P < 0.001$),校正年龄因素后,PRL与尿锰、血锰含量呈明显正相关。Alessio^[12]报道,接触锰工人的肾上腺素水平显著上升,这与Misiwicz^[13]报道的锰接触工人尿中肾上腺素代谢产物3-甲基-4-过氧扁桃酸和17-过氧皮质醇分泌增高的结果相一致。还有研究显示,同正常人群相比,锰作业工人血浆中T₃、T₄水平显著下降,而TSH浓度明显上升,呈现甲状腺功能低下的表现。

2 医学影像学在锰中毒诊断中的应用

2. 1 核磁共振造影(MRI)在锰中毒诊断中的应用

Saitoh^[14]对5名无任何精神症状的锰过量摄入者进行了MRI检查,发现基底节或丘脑呈损伤表现。认为MRI对于诊断由锰中毒所致的各种精神损伤敏感而有效。Katsuragi^[15]对1名55岁轻度锰中毒患者作MRI检查发现,T₁加权呈现苍白球

对称性高密度影像,而T₂加权未见异常,这与Spahr L的研究结果相一致。Spahr L^[16]还指出血锰与苍白球指数得分间存在明显的相关性。Newland等^[17]通过动物实验的MRI研究也得出锰的行为效应与苍白球和黑质内锰含量增高相一致的结论。

2. 2 CT和脑的局部血流量检测技术在锰中毒诊断中的应用

姜锋杰等^[18]对4例慢性锰中毒患者作了颅脑CT检查,其中3例有不同程度的阳性表现:2名诊断为轻度锰中毒的患者分别表现为左基底节区腔隙性脑梗塞和右基底节区腔隙性脑梗塞,侧脑室扩大,另一名重度慢性锰中毒患者呈现轻度脑萎缩和右基底节区腔隙性脑梗塞的CT表现。指出颅脑CT改变为慢性锰中毒患者的诊断提供了新的参考依据,同时也为现行的锰中毒诊断及分级标准提供了新的内容。

Lill DW^[19]对1名长期接触锰而出现中枢神经系统症状病人进行的局部脑血流量(RCBF)检测发现其右侧尾状核和双侧丘脑部血流量呈显著减少,同时进行的脑部CT造影结果未见异常。指出RCBF脑部检测技术可作为早期中枢神经系统异常临床诊断的客观依据。

3 锰中毒与帕金森氏症的鉴别诊断

文献报道^[18,20,21]锰中毒引发的精神神经系统损伤与帕金森氏病有许多相似之处,两者都以锥体外系神经系统变性为主,且都与多巴胺耗竭、能量代谢障碍、钙稳态失调等因素相关,都有全身动力学迟缓和扩散性强直的特点。但两者之间又有所不同,如(1)临床表现上,锰中毒麻痹呈低发性静止震颤,且多有肌张力障碍,有特殊的后退跌倒倾向;(2)病理改变上,锰主要影响纹状体苍白球和黑质网状带,而帕金森氏症主要累及黑质致密带;(3)颅脑CT检查,锰中毒患者多有异常改变,而原发性帕金森氏病患者多为正常;(4)正电子发射扫描发现帕金森氏病患者黑质致密带和纹状体神经元对氟-多巴的摄取降低80%,而锰致基底节损伤的动物对氟-多巴的摄取是正常的;(5)L-Dopa对锰中毒的疗效较差,虽可出现短期的症状缓解,但易出现副作用,且最终疗效不佳。

4 锰中毒的临床治疗

目前,慢性锰中毒的治疗以驱锰、DA替代疗法为主,它可在短期内有效地控制锰中毒的震颤麻痹症状,但停药后有反跳现象,且大剂量应用可产生耐药性。故一般在达到疗效剂量后,多采用逐渐减量的维持疗法,治疗周期较长,且常有复发。

近年来的观察表明^[23]PAS-Na具有确切的临床疗效:(1)PAS-Na具有明显的驱铅作用,能有效地降低血液及器官中的锰水平,增加尿、粪、胆汁中锰的排出量;(2)可有效地改善病人的自觉症状和体征;(3)副作用少而小,治疗期间血液、组织、器官中Zn、Fe、Ca等微量元素损失较少,对各种金属依赖性酶的影响不大。静滴未见明显副作用,仅个别患者出现皮疹,但经对症治疗可在短期内恢复;(4)随访观察疗效肯定。目前国内外尚无应用该药治疗后复发病例的报道。

鉴于目前国内外有关应用PAS-Na治疗慢性重度锰中毒的报道还十分有限,且已知神经细胞在出生后缺乏再生能力,

故对神经细胞已发生变性坏死的锰中毒患者应用 PAS—Na 治疗是否确实有效尚无定论。但 PAS—Na 至少可作为治疗慢性锰中毒的一种过渡性药物。

目前有关应用必需微量元素、酶学制剂、高压氧、光子子血疗、能量合剂等辅助治疗慢性锰中毒的报道也日见增多,但临床应用前景还有待进一步探讨和验证。

参考文献

- [1] 陈骥光, 姜欣明, 林彬, 等. 锰接触—行为功能关系的研究 [J]. 工业卫生与职业病, 1995, 21 (4): 200~202.
- [2] Mergler D, Huel G, Bowler R, et al. Nervous system dysfunction among workers with long-term exposure to manganese [J]. Environ Res, 1994, 64 (2): 151~160.
- [3] Lucchini R, Selis L, Folli D, et al. Neurobehavioral effects of manganese in workers from a ferroalloy plant after temporary cessation of exposure [J]. Scand J work Environ Health, 1995, 21 (2): 143~149.
- [4] Siqueira M E, Moraes E C. Homovanillic acid (HVA) and manganese in urine of workers exposed in a ferromanganese alloy plant [J]. Med Lav, 1989, 80 (3): 224~228.
- [5] Buchet J P, Mergler D, Roels H, et al. Urinary excretion of homovanillic acid in workers exposed to manganese [J]. Int Arch Occup Environ Health, 1993, 65 (2): 131~133.
- [6] Smargiassi A, Mergler D, Bergamaschi E, et al. Peripheral markers of catecholamine metabolism among workers occupationally exposed to manganese [J]. Toxicol Lett, 1995, 77 (1~3): 329~333.
- [7] Szeliga Cetnarska M. Electroneurographic and electro-myographic examinations of workers chronically exposed to manganese dioxide [J]. Med Pr, 1987, 38 (3): 214~219.
- [8] Petkova V, Karadzhev K. The clinical picture and diagnosis of manganese-induced Parkinsonism [J]. Gig Tr Prof Zabol, 1991, 4: 16~18.
- [9] Sjogren B, Iregren A, Frech W, et al. Effects on the nervous system among workers to aluminum and manganese [J]. Occup Environ Med, 1996, 53 (1): 32~40.
- [10] 吴骏, 任建梅, 王素华, 等. 免疫功能检查在锰中毒普查中的作用初探 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 1996, 14 (1): 34~35.
- [11] Mutti A, Bergamaschi E, Alinovi R, et al. Serum prolactin in subjects

occupational exposed to manganese [J]. Ann Clin Lab Sci, 1996, 26 (1): 10~17.

- [12] Alessio L, Apostoli P, Ferioli A, et al. Interference of manganese on neuroendocrinal system in exposed workers. Preliminary report [J]. Biol Trace Elem Res, 1989, 21: 249~253.
- [13] Misiewicz A, Radwan K, Januszewska B, et al. Urinary excretion of 3-methoxy-4-hydroxy-mandelic acid, 17-hydroxycorticosteroids and 17-ketosteroids in workers producing iron-manganese alloys [J]. Med Pr, 1991, 42 (3): 169~172.
- [14] Saitoh Y, Kimura S, Nezu A, et al. Hyperintense brain lesions on T₁-weighted MRI after parenteral nutrition [J]. No To Hattatsu, 1996, 28 (1): 39~43.
- [15] Katsuragi T, Takahashi T, Shibuya K, et al. A patient with Parkinsonism presenting hyperintensity in the globus on T₁-weighted MR images: the correlation with manganese poisoning [J]. Rinsho Shinkeigaku, 1996, 36 (6): 780~782.
- [16] Spahr L, Butterworth RF, Fontaine S, et al. Increased blood manganese in cirrhotic patients: relationship to pallidal magnetic resonance signal hyperintensity and neurological symptoms [J]. Hepatology, 1996, 24 (5): 1116~1120.
- [17] Newland MC. Persistent effects of manganese on effortful responding and their relationship to manganese accumulation in the primate gland pallidus [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 1992, 113: 87~97.
- [18] 姜锋杰, 任永清, 侯光萍. 慢性锰中毒颅脑 CT 改变 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 1997, 15 (2): 112~113.
- [19] Lili DW, Mountz JM, Dajji JT. Technetium-99m-HMPAO-brain-SPECT evaluation of neurotoxicity due to manganese toxicity [J]. J Nucl Med, 1994, 35 (5): 863~866.
- [20] Cahne D B, Chu N S, Huang C C, et al. Manganese and idiopathic Parkinsonism: similarities and difference [J]. Neurology, 1994, 44 (9): 1583~1586.
- [21] Chu N S, in: Chang LW ed. Hand book of Neurotoxicology [M]. New York: Mekker Inc, 1995. 91~104.
- [22] 纪淑琴. 对氨基水杨酸钠治疗慢性锰中毒的临床评价及其作用的初步探讨 [J]. 广西职防, 1989, (1): 57.

(上接 342 页) 剂量增加, 细胞内蛋白质及 DNA 含量也逐渐减少。蛋白质及 DNA 是细胞结构的重要成分, 它们的降解及结构的变化, 势必会影响细胞的增殖及周期的变化。

低浓度 K₂Cr₂O₇ 对细胞增殖的刺激作用, 可能与 K₂Cr₂O₇ 抑制生长负调控因子 p53 的表达有关^[2]。另外, 低浓度的 K₂Cr₂O₇ 也可能以细胞必需微量元素的身份部分地刺激细胞生长、增殖。而高浓度 K₂Cr₂O₇ 则主要表现为细胞毒性。

众所周知, 增殖与分化异常是癌瘤细胞的重要生物学特征, 低剂量 K₂Cr₂O₇ 对细胞增殖的刺激作用, 有可能与六价铬多阶段致癌作用有关, 但尚需与其他指标的变化相联系, 全面进行分析考虑。

参考文献:

- [1] 杨景山. 医学细胞化学与细胞生物学技术 [M]. 北京: 北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1990. 381~410.
- [2] 贾光, 刘世杰, 吕有勇, 等. Cr(VI) 对人胚肺细胞 p53 及抑癌基因 p21 (WAF1) 表达的影响 [J]. 中华劳动卫生与职业病杂志, 1998, 16 (4): 201.