

· 综述 ·

砷中毒性周围神经病的研究进展

孙素梅, 王凡, 蔡洁

(辽宁省职业病防治院, 辽宁 沈阳 110005)

摘要: 砷中毒性周围神经病是从四肢远端向近端发展的感觉型或感觉运动型周围神经病, 肌电图检查是一项客观而敏感的指标。经驱砷及综合治疗, 病情缓慢恢复; 其确切发病机制目前尚不清楚, 有待进一步研究。

关键词: 砷中毒; 周围神经病; 神经-肌电图

中图分类号: O612.5 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X(2007)04-0244-03

Progress in study on peripheral neurotoxicity caused by arsenic

SUN Su-mei, WANG Fan, CAI Jie

(Liaoning Provincial Hospital for Occupational Disease Treatment and Control, Shenyang 110005, China)

Abstract: Peripheral neuropathy caused by arsenic poisoning mainly is sensation-type or sensorimotor-type neuropathy developed from distal ends of extremities to proximal parts, which might get some degree recovery under arsenic-exPELLING and comprehensive therapy. Electromyography (EMG) is an objective and sensitive indicator for diagnosis. The exact mechanism on its toxicity is still remained unclear and needed further research in the future.

Key words: Arsenic poisoning; Peripheral neuropathy; EMG (Electromyography)

砷是一种广泛分布于自然界的类金属元素, 常以化合物形式存在, 其氧化物和盐类属于高毒类物质, 摄入体内可造成全身性损害, 以周围神经的病变尤为突出, 人们对此做了大量研究, 获得了许多宝贵资料。本文就砷对周围神经系统损害的发病机制、临床表现、诊断及鉴别诊断、治疗及预后做一综述, 旨在进一步探讨砷对周围神经系统的损害, 为砷中毒性周围神经病的诊断及治疗提供参考。

1 发病机制

发病机制目前尚不完全清楚。有研究表明砷能与体内含巯基的酶反应, 干扰酶的活性中心, 使其失活, 从而严重干扰体内氧化-还原反应及能量生成过程, 导致组织损害。受影响最大的有丙酮酸氧化酶、葡萄糖氧化酶、6-磷酸葡萄糖脱氢酶、单胺氧化酶、细胞色素氧化酶等^[1]。免疫组化研究发现大鼠砷中毒后脊髓神经元神经丝蛋白病理改变强阳性^[2]。神经丝蛋白(NF)是一种结构骨架蛋白, 特异分布于神经元和神经内分泌细胞的胞体及突起内, 是神经丝的主要组成部分, 与细胞结构的稳定与轴浆有密切关系^[3]。此研究表明砷中毒尚可致神经丝蛋白的变性。

2 临床表现

砷中毒引起的神经病在急慢性中毒均可发生。急性砷中毒往往于中毒后数周内(通常1~3周)出现周围神经病^[4], Ramirez Campos J报道了1例仅3 d^[5], 出现从四肢远端向近端发展的感觉型或感觉运动型周围神经病^[4]。其分布对称, 下肢重于上肢。出现肢体麻木或针刺样感觉异常, 多数患者脚底出现烧灼样疼痛, 因足部痛觉过敏, 接触床单或抚摸足底可引起足部剧烈疼痛。这一症状持续数周至数月, 以后出现

感觉减退。患者常感双下肢沉重, 双上肢无力, 以致步行不能走远, 下楼梯或下坡时易屈膝摔倒, 提重物困难, 双手精细动作受影响^[6], 严重可引起瘫痪。同时伴有腱反射减弱或消失, 以跟腱反射明显^[6]。邝晓芬^[7]报道了1例亚急性砷中毒患者于中毒后15 d出现呼吸肌麻痹瘫痪现象, 与Singh S^[8]报道相一致。慢性砷中毒也可发生周围神经损伤, 但相对少见, 症状多不典型, 往往以感觉障碍为主^[9]。可能与接触砷浓度、时间、年龄有关, 与砷在体内蓄积量成正比。脑神经特殊感觉神经损害是砷中毒特征之一。视神经损害, 早期表现为流泪增多, 随后呈缓慢进行性视力模糊或视力下降, 严重可致失明; 多数听神经损害的病人, 呈神经性耳聋的发展过程, 早期耳鸣、头晕, 随后出现渐进性听力下降; 嗅神经损害的病人早期表现鼻内非炎性分泌物增多, 逐渐出现嗅觉减退^[10]。

3 实验室检查

3.1 病因学检查

尿砷测定有助于诊断砷中毒性周围神经病, 但尿砷水平与临床表现不尽一致。群体发病的患者, 尿砷正常不能排除砷中毒, 应用驱砷治疗, 尿砷增高有诊断意义^[11]。徐新云等^[12]认为尿砷可作为急性砷中毒的诊断指标之一, 发砷作为慢性砷中毒诊断指标之一, 但两者均不能作为划分砷中毒程度的依据。

3.2 神经-肌电图检查

神经-肌电图是诊断中毒性周围神经病的一项客观而敏感的指标^[6]。目前国内外对砷中毒性周围神经损害的肌电图改变报道较多, 但意见尚不统一。传统观点认为, 砷中毒所致的周围神经病是中枢-周围远端轴索病。肌电图(EMG)出现失神经电位改变: 插入电位延长, 肌肉静息时出现纤颤波; 小力收缩时运动单位时限延长, 多相波增多; 大力收缩时出

收稿日期: 2006-04-06; 修回日期: 2006-07-10

作者简介: 孙素梅(1966-), 女, 硕士, 主任医师, 从事职业病临床工作。

现单纯相和混合相。轴索完全变性时,大力收缩时无运动单位电位。神经电图(NGC)感觉神经传导速度(SCV)、运动神经传导速度(MCV)正常或轻度减慢^[4]。近年研究发现急性砷中毒早期除有EMG改变外,尚有NGC的显著减慢伴远端潜伏时延长。提示轴索和髓鞘双重损害^[13]。孙素华报道了5例急性砷中毒中有3例出现EMG改变,5例均有NGC改变,早期NGC比EMG改变明显。2例EMG无明显改变时,NGC已明显减慢,胫神经SCV不能测出。此结果与上述观点一致,而与以往报道不同。可能与选择病人的病程太早,自发纤颤波尚未出现有关。对慢性砷中毒神经-肌电图的研究发现,EMG与NGC均有明显改变,二者差异不大^[9,15,16]。目前人们对砷中毒性周围神经病的肌电图改变看法不一,有待深入探讨。

3.3 肌肉活检病理

目前砷中毒性周围神经病活检病理研究甚少。以往国外报道对急性砷中毒迟发性周围神经病患者进行趾神经和腓肠神经活检,发现周围神经远端出现轴索变性和华勒变性,髓鞘纤维及轴索数量明显减少。于中毒后5~15个月重复进行周围神经活检,神经病理改变无明显恢复,但部分患者临床症状开始好转^[17,18]。Kawasaki^[19]对慢性砷中毒患者腓肠肌活检发现有髓无髓小纤维数量减少,提示周围神经轴索变性。目前砷中毒性周围神经病理改变为轴索变性的观点较为一致。这与病程相符,但与部分肌电图改变不符,尚待进一步研究。

4 诊断及鉴别诊断

根据砷的密切接触史,典型的临床表现及神经-肌电图检查结果,结合现场劳动卫生学调查,排除引起周围神经病的其他致病因素,可明确砷中毒性周围神经病诊断,并注意与以下疾病相鉴别

4.1 格林巴利综合征(GBS)

砷中毒性周围神经病与格林巴利综合征临床表现相似^[19],神经-肌电图检查及脑脊液检查难以区分,误诊为GBS的病例报道较多^[20~22]。鉴别主要在于:(1)砷中毒性周围神经病常有砷的密切接触史,而GBS发病前几天至几周内有上呼吸道或胃肠道感染症状。(2)砷中毒除有周围神经损害的临床表现外,还有其他脏器损害的临床表现,如肝功能异常、皮肤改变、指(趾)甲Mees纹等。(3)病情演变过程,GBS亚急性起病,多数3~15d达高峰,自发缓解,预后一般良好,多数2~3周开始恢复。少数严重病例出现脑神经损伤,甚至呼吸肌麻痹,经过严密观察,及时合理治疗以及给予辅助呼吸,4~5周后大多数病人仍可能脱离危险并逐步恢复。(4)砷中毒者尿砷、发砷增高。

4.2 糖尿病性周围神经病

为糖尿病最常见的神经系统并发症。患者既往多有糖尿病史,常有典型糖尿病临床表现,化验血糖增高、尿糖增高。

4.3 药物中毒性周围神经病

4.3.1 咪喃类药物中毒性周围神经病 大多有较长时间服用大剂量咪喃类药物史,肾功能减退更易发病。患者感觉障碍比较明显,但肌力和腱反射改变相对较少。

4.3.2 异烟肼类药物中毒性周围神经病 多发生于较长时间服

用异烟肼的病人。浅感觉障碍较震动觉、位置觉为重,尿中吡哆辛(维生素B₆)排除增多^[23]。此为鉴别要点。

5 治疗

5.1 脱离砷接触

5.2 排砷治疗

应用螯合剂促进体内砷的排除。常规的治疗方案是给予二巯丙磺钠(Na-DMPS)0.25g,每日一次,连3d休4d为一疗程,重者可每日2次。也可以用二巯丁二酸(DMSA)、二巯丙醇(BAL)排砷治疗。应用金属螯合剂时要注意药物的不良反应,并注意补充需要的微量元素和营养成分。

5.3 综合治疗

可给予维生素和神经营养剂支持治疗。对于亚急性砷中毒所致周围神经病,在常规治疗的基础上应用中医药原理,以黄芪补气行气、丹参抗凝活血,降低了血液粘稠度,加快血流速度。另加高压氧治疗,能加强组织细胞的供血供氧,清除氧自由基,加速组织细胞的恢复^[7]。

5.4 康复治疗

在急性期后的康复期,积极开展物理、针灸治疗和按摩、运动功能锻炼等康复治疗。

6 预后

曾有报道1例亚急性砷中毒,治疗1个多月后症状明显好转,1年后体检及实验室检查均正常^[11]。也有人认为砷引起的周围神经损害恢复缓慢,脱离砷环境后6~8年,大部分依然存在神经系统症状和电生理检查异常^[17]。何凤生等认为砷中毒性周围神经病的预后取决于病情的轻重,一般于周围神经症状发生6周后下肢先开始恢复,轻症患者经及时治疗可完全治愈;运动障碍及肌肉萎缩严重的患者,症状体征常持续数月、数年或遗留肢体瘫痪挛缩等后遗症^[4,13]。

综上所述,有关砷中毒性周围神经病的研究正逐步深入,尤其对其发病机制的研究日益增多,但很多问题尚未解决,希望随着科学技术的发展和研究的深入,为将来防治工作提供有效方法。

参考文献

- [1] 菅向东. 亚急性砷中毒肌肉活检病理[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2000, 18(2): 67.
- [2] 慕晓玲. 慢性氟砷中毒及氟砷联合中毒大鼠脊髓神经丝蛋白免疫组织化学比较研究[J]. 地方病通报, 1998, 13(3): 24.
- [3] 李红艳, 党润和. 砷中毒对神经系统的损害[J]. 中国地方病杂志, 2001, 16(6): 354.
- [4] 游全程. 工业环境与周围神经损害[J]. 现代康复, 2000, 4(12): 1780.
- [5] Ramirez Campos J, Ramos Peek J, Martinez Bamos M. Peripheral neuropathy caused by acute arsenic poisoning[J]. Gac Med Mex, 1998, 134(2): 241-246.
- [6] 张寿林. 中毒性周围神经病的诊断及处理[J]. 中国临床医师, 2005, 33(4): 3.
- [7] 邝晓芬. 亚急性砷中毒性周围神经病32例临床分析[J]. 职业与健康, 2004, 20(11): 33.
- [8] Singh S, Reddy S R, Sud A, et al. Subacute arsenical neuropathy leading to Guillain-Barre-like syndrome and respiratory failure[J]. J Assoc

- Physicians India, 2002, 50: 853-854.
- [9] 吕伯钦, 邓海, 丁俊清, 等. 砷作业工人神经电生理研究 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 1990, 8 (2): 65.
- [10] 李泽宇, 王凤岐, 马恒之, 等. 饮水型慢性砷中毒神经系统损害临床特征 [J]. 中国地方病学杂志, 1996, 15 (5): 297.
- [11] 李健, 徐自强, 李仕周, 等. 亚急性砷中毒 276 例的临床分析 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2001, 19 (5): 372-373.
- [12] 徐新云, 肖云龙, 赵光明. 职业性慢性砷中毒病人的 15 年动态观察 [J]. 中国公共卫生, 1995, 11 (8): 354.
- [13] 李六一, 王鑫, 周红, 等. 41 例急性砷中毒早期神经肌电图的检测分析 [J]. 中国职业医学, 2001, 28 (1): 34.
- [14] 孙素华, 傅景海. 急性砷中毒所致周围神经病 5 例报告 [J]. 中国工业医学杂志, 1996, 9 (2): 122.
- [15] 崔淑君. 慢性砷中毒 6 例肌电图与神经电图测定 [J]. 职业卫生与应急救援, 2002, 20 (1): 48.
- [16] 徐新云, 赵光明. 职业性砷中毒病人的周围神经损害及其诊断价值 [J]. 中国公共卫生, 1995, 11 (6): 244.
- [17] 何凤生. 中华职业医学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1999: 339.
- [18] Klassen C D, Amdur M O, Doull J, Casarett and Doull's Toxicology [M]. New York: 3rd ed. Macmillan Publishing Company, 1986: 359-590.
- [19] Kawasaki S, Yazawa S, Ohnishi A, et al. Chronic and predominantly sensory polyneuropathy in Toroku Valley where a mining company produced arsenic [J]. Rinsho Shinkeigaku, 2002, 42 (6): 504-511.
- [20] Berbel Garcia A, Gonzalez Aguirre J M, Botia Paniagua E, et al. Acute polyneuropathy and encephalopathy caused by arsenic poisoning [J]. Rev Neurol, 2004, 38 (10): 928-930.
- [21] Goddard M J, Tanhehco J L, Dan P C. Chronic arsenic poisoning masquerading as Landry-Gulian-Barre syndrome [J]. Electromyogr Clin Neurophysiol, 1992, 32 (9): 419-423.
- [22] 孙素梅, 王凡, 张霞. 隐匿性亚急性砷化物中毒误诊为格林巴利综合征 1 例 [J]. 工业卫生与职业病, 1999, (3): 114.
- [23] 陈灏珠. 实用内科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1997: 2188.

解毒药物及其应用进展

蒋绍锋 (综述), 孙承业 (审校)

(中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所, 北京 100050)

摘要: 解毒药物在中毒患者救治中具有重要作用。本文概述了解毒药物的概念、分类及临床应用, 并对有机磷农药中毒、金属中毒、氰化物中毒的解毒药物以及高铁血红蛋白解毒药物、毒素类解毒药物分别作了描述。

关键词: 解毒药; 中毒; 临床应用

中图分类号: R979.3 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X(2007)04-0246-04

Advance on antidote and its application

JIANG Shao-feng, SUN Cheng-ye

(National Institute of Occupational Health and Poison Control, Chinese Center for Disease and Prevention, Beijing 100050, China)

Abstract: Antidotes play an important role in cure of poisoning. This review briefly introduces the concept, classification and clinical application of antidotes. And in this review, antidotes used in clinic for organophosphorus pesticides poisoning, metal poisoning, cyanide poisoning and methaemoglobinemia in poisoning were described in detail.

Key words: Antidote; Poisoning; Clinical application

中毒发病率高, 中毒事件作为一类重要的突发公共卫生事件越来越受到重视。根据卫生统计年鉴 2004 年城市及农村居民病伤死亡原因资料, 损伤和中毒外部原因位于死因顺位的第五位, 成为威胁人身健康的主要危险因素之一。及时合理应用解毒药物在中毒事件处理和患者抢救中具有重要作用。2006 年国家突发公共卫生事件应急物资储备也将解毒药物列入了专项的储备目录。对解毒药物的概念、分类及其应用进展更多的了解, 可以帮助指导解毒药物的储备和合理使用, 更好地为突发中毒事件应急处理服务。

1 解毒药物概念的历史演变

在人类与毒物斗争的历史中, 人们一直不断探索着各种解毒抗毒的方法, 对解毒药物的认识和应用也经过了一个不

断发展变化的过程。随着这种改变, 解毒药物的概念也在不断完善。我国传统医学在中毒的解救与防治方面积累了丰富的经验, 其所指的解毒是泛指解除体表或体内之毒。明清以前, 我们祖先从生活实践中寻找各种解毒药物。2000 多年前的先秦古籍《山海经》里就有“有兽焉, ……, 名曰耳鼠, 食之不 [月] 采, 又可以御百毒”和“有草焉, ……, 其名曰焉酸, 可以为 (治) 毒”的记载。《神农本草经》提及: “神农尝百草, 日遇七十二毒, 得茶而解之。”明代《普济方·中药毒》中记载: “昧者偶有服食, 当究其毒以制治之。……甘草能解百药之毒, 大有神妙。”

西方也有对解毒药物的探索, 公元前 1 世纪 Pontus 国王将多种毒物混合在一起, 以期获得能够对抗各种毒物的“万能解毒药”, 古罗马医生盖伦又将成分增加到 70 种, 这种将多毒物混合配制作解毒药物的做法一直持续到中世纪^[1]。19 世纪初, 欧洲对解毒药物的探索进程出现了很大转变——

收稿日期: 2006-12-28; 修回日期: 2007-02-16

作者简介: 蒋绍锋 (1980-), 男, 硕士研究生, 研究方向: 中毒控制。