

· 综 述 ·

急性三甲基锡中毒临床特点分析

张巡森, 孙道远

(上海市肺科医院, 上海市职业病医院, 上海 200433)

摘要: 在无毒或低毒类有机锡热稳定剂中, 常含有三甲基锡 (TMT)。TMT化合物为神经毒物, 病变主要在边缘系统和小脑, 引起神经细胞变性、坏死; 近年发现 TMT中毒者低钾血症发生率较高。本文根据收集到的 236 例病人资料, 就急性三甲基锡中毒的临床特点进行分析总结。

关键词: 三甲基锡; 中毒; 精神症状; 低血钾; 尿锡

中图分类号: O614.432 **文献标识码:** A **文章编号:** 1002-221X(2008)02-0106-03

Clinical analysis on acute trimethyltin poisoning

ZHANG Xunsen SUN DaoYuan

(Shanghai Pneumology Hospital, Shanghai Municipal Hospital for Occupational Disease, Shanghai 200433, China)

Abstract: Trimethyltin (TMT) always exists in non-toxic or hypotoxic organic tin thermal stabilizers which is a neurotoxic agent. Pathological changes is mainly located in limbic system and cerebellum, causing degeneration and necrosis of neurons. Recently it was found that the incidence of hypokalemia was higher. We collected 236 cases of acute trimethyltin poisoning, analyzed the clinical features.

Key words: Trimethyltin poisoning; Nervous mental disorder; Hypokalemia; Urinary tin

有机锡是锡深加工的重要产品。随着人们环保意识的加强, 作为塑料热稳定剂的有机锡化合物取代铅盐稳定剂的步伐在加快, 我国热稳定剂需求也随之步入较高的发展期。在生产无毒或低毒类有机锡热稳定剂时由于工艺、技术、设备等原因, 成品中往往含有三甲基锡 (TMT) 等杂质, 故在生产、使用中因防护不当、设备故障或违规操作等可导致急性或亚急性中毒^[1,2]。为提高对此类疾病的认识及预防、诊断、治疗水平, 本文根据收集到的 236 例病人资料, 就急性 TMT 中毒的主要临床特点作一综述。

1 作用机制

三烷基锡分子式为 R_3SnX 其中 R 为烷基, 当 R 为甲基时, 即为 TMT。动物实验表明 TMT 化合物为神经毒物, 其靶部位在中枢神经系统的海马区、齿状回、尾状核、小脑和脑干等, 其作用机制尚未完全阐明。Gasso 等认为, TMT 主要引起神经元坏死, 可有迟发性神经毒作用^[3]。Vivian 等将大鼠海马神经元置于 $0.1 \sim 1 \text{ mmol/L}$ 的 TMT 中培养 24 h 见神经细胞死亡、细胞核型变化, 认为 TMT 引发癫痫的原因可能与其对海马锥状细胞的损伤有关^[4]。Stanton 等研究发现, TMT 能改变中枢神经系统传导中的神经递质, 使动物海马区和纹状体的 γ -氨基丁酸和多巴胺水平下降, 导致过度兴奋等多动症状^[5]。Messing 等认为 TMT 增加前脑 β 肾上腺素含量, 从而减弱去甲肾上腺素的作用, 引起认知能力缺失^[6]。LiPe 等认为 TMT 可使小鼠大脑的毒蕈碱胆碱能受体减少, 尾核、前皮质、海马的天冬氨酸、谷酰胺和甘氨酸增加^[7]。

2 病理

急性 TMT 中毒性脑病的病变主要在边缘系统和小脑, 可累及脑干、脊髓和背根神经节等, 引起神经细胞变性、坏死, 而水肿并不明显。这与常见的其他中毒性脑病的病理基础为脑水肿有所不同。

国外报道 1 例经皮肤、呼吸道吸收所致急性 TMT 中毒死亡病例的神经病理检查结果, 光学显微镜和电子显微镜下显示神经细胞的核周体肿胀、核偏离中心或 (和) 固缩、Nissl 小体消失, 细胞内有许多胞浆板层小体和空泡等, 以杏仁核最明显, 也见于颞叶皮质、基底节及脑桥核, 颞叶皮质有灶性神经细胞坏死, 小脑皮质的 Purkinje 细胞严重消失, 未见脑水肿^[8]。

3 临床特点

3.1 中毒原因及潜伏期

搜集国内外文献报道急性 TMT 中毒患者共 236 例^[8-16], 其中口服中毒 123 人, 均为生活性中毒, 经呼吸道、皮肤吸收 113 人, 均为职业性中毒; 生活性及职业性中毒致死各 1 例。口服中毒者均因食用三甲基氯化锡 (TMICl) 污染的猪油而致, 多在连续食用 1~6 d 后出现全身症状, 个别病人潜伏期可长达 28 d。职业性中毒患者多因生产、使用有机锡稳定剂而致, 其中 5 例是因意外事故所致急性中毒, 潜伏期为 3 h~3 d, 11 例为工作时连续接触 2~20 d 出现全身症状, 另 97 例虽无法明确接触 TMT 的时间, 但多为集体发病, 其特点为潜伏期较长, 几天至几十天, 起病隐匿, 病情可突然恶化, 属亚急性中毒, 这也是近年来国内职业性 TMT 中毒的主要发病形式。潜伏期内可无明显症状或仅有轻微乏力、头晕、血清钾偏低, 停止接触后病情仍可进展。

3.2 中枢神经系统表现

TMT 急性中毒患者的临床表现与实验动物靶部位损害情况基本相似, 以边缘系统和小脑功能障碍为主。边缘系统损

收稿日期: 2007-09-18 修回日期: 2007-11-20

作者简介: 张巡森 (1973-), 女, 主治医师, 从事职业中毒临床工作。

害可引起记忆和智能障碍、情绪异常、幻觉及行为异常等精神症状,也可出现意识障碍、继发性癫痫,癫痫发作可以是全身性的(强直阵挛发作、失神发作),也可以是局灶性的(单纯性发作、精神症状为特征的复杂部分性发作)。

轻度或早期中毒主要表现为轻度情感障碍,患者几乎均以明显乏力伴近事记忆下降起病,可伴有睡眠障碍、焦虑、视物模糊、注意力不集中、头痛、头晕等,构成一组相对特异的症状。患者还可出现部分性癫痫发作,如肢体部分强直、阵挛性抽搐或某些部位针刺、麻木感等。在上述症状出现2~6 d后可突然出现明显情感障碍,如情绪不稳、思维迟缓、忧郁、易激惹及伴有意识障碍的部分性癫痫发作,并可发展至全身强直阵挛性癫痫发作。伴有意识障碍的癫痫发作、全身强直阵挛性癫痫发作常提示病情严重,应引起重视。严重者为表现为暴怒、攻击行为、幻听、幻想、妄想、虚构、错构等精神病性症状,部分患者出现昏迷或发作性昏迷伴抽搐,甚至癫痫持续状态;重症患者常因并发多器官功能衰竭而死亡。

文献病例未见单独出现小脑损害表现,小脑损害表现均伴随在边缘系统损害症状出现后,表现为眼球震颤、四肢静止性震颤、肢体和躯干性共济失调等,部分病例尚可出现耳鸣、听力损失;个别病例神经电生理检查示腓肠神经传导速度轻度减慢;重症病例常后遗有智力低下、痴呆、共济失调。

3.3 低钾血症

1987年 Besser等首先报道急性 TMT中毒 6例,重度中毒 4例中有 3例在起病后第 3、8、12天出现低血钾,发病早期的血钾情况未说明^[8]。1998年来国内报道多起急性 TMT中毒事件中低钾血症发生率较高,病情严重程度与动物实验结果并不一致。唐小江等对 10起急性 TMT中毒事故共 56例患者分析表明,低血钾发生率为 85.7%^[12],并通过动物实验认为低血钾症的机制可能因 TMT首先作用于肾脏产生急性排钠、利尿作用,引起醛固酮大量释放,与接触剂量密切相关^[17,18],晚期则可能与 TMT导致肾小管细胞膜钠钾 ATP酶活力下降有关,导致近端小管、髓袢和皮质集合管的重吸收降低,尿钾排出增多^[19]。而 Opačák等经动物实验研究表明 TMT迅速作用于肾脏近曲小管上皮细胞的刷状缘,造成空泡变性,引起 K^+ 、 HCO_3^- 排出增加,造成肾小管性酸中毒,并与剂量呈正相关^[20]。彭彪等对 60例急性 TMT中毒病例进行电解质分析,54例血钾低于正常,低血钾发生率为 90%,仅 8例查 24 h尿钾在正常范围,认为 TMT所致低血钾可能与钾在体内的分布异常有关^[9]。平玉坤等报道 35例急性 TMT中毒,其中 29例血清钾值低于正常,低血钾发生率为 82.9%,同时发现 31例伴有代谢性酸中毒^[11]。

综合分析上述文献,TMT中毒低血钾发生率平均为 86.8%,且常在早期全身症状出现时已发生,少数患者可在发病一周后出现低血钾,也有接触工人出现低血钾而无临床症状。因此目前尚不能以血清钾降低程度来判断病情严重程度,血清钾值正常也不能否定诊断。

3.4 实验室及辅助检查

3.4.1 头颅 CT、MR 检查

文献报道 TMT中毒时 CT、MRI

检查的阳性率并不高,彭彪等报道 6例重度中毒患者行脑 CT 检查,2例呈脱髓鞘改变。郭丰等报道 35例中、重度中毒患者行头部 CT、MR 检查,5例呈脑白质脱髓鞘病变^[21]。王登强等报道 1例重度中毒病例,入院时脑 CT未见明显异常,3个月后脑 MR 示轻度脑萎缩^[15]。Besser等报道 1例脑 CT、MR 检查均正常^[8]。但上述改变可能与病情严重时引起的脑缺氧有关,阳性率低则可能与检查时间有关,提示仍需进一步积累资料方能作出结论。

3.4.2 脑电图检查 异常表现发生率较高,并多与精神障碍及癫痫发作程度有关。主要表现为弥漫性或限局性异常,可见单侧或双侧颞叶阵发性 α 波、 θ 波、尖波或大量 θ 活动及 δ 波,部分散在尖波、棘波或棘慢综合波。偶有脑电图异常而无临床发作者,提示脑电图检查可作为急性 TMT中毒诊断的辅助指标。

3.4.3 尿锡 收集某公司 31例接触 TMT工人的资料,均无中毒临床表现,尿锡总值波动于 $4.85 \sim 475.5 \mu g/L$ (正常参考值 $< 90 \mu g/L$)。本文收集的病例中,笔者参与调查 36例,测定尿锡总含量的有 7例,其值波动于 $53.1 \sim 927.5 \mu g/L$ 。国外 Feldman等报道 1例病例第 17天测血、尿 TMT分别为 $13 \mu g/L$ 和 $52 \mu g/L$ (正常参考值,血锡 $< 3.3 \mu g/L$,尿锡 $< 18 \mu g/L$),第 35天血、尿 TMT分别为 $7.4 \mu g/L$ 和 $10 \mu g/L$,均高于正常参考值^[10]。Besser等认为临床症状的严重程度与尿锡最大值相关,每例均出现在第 4~10天,最高值为 $1580 \mu g/L$ 的患者死亡,2例存活患者尿锡值均 $> 400 \mu g/L$,其临床症状和体征持续,也有中毒患者的血、尿锡值正常^[8]。另有报道 11例血钾 $< 3.0 mmol/L$ 的患者中 9例尿锡正常^[22]。目前对其排泄规律及与中毒程度的相关性尚无统一意见,不能以尿锡值增高作为诊断指标,也不能因尿锡值正常而否定诊断,仅宜作为接触指标。

4 诊断与鉴别诊断

诊断主要依据确切的三甲基锡接触史(一般为其他有机锡中含有的杂质)。根据职业接触史、相应的临床表现、实验室检查结果,参考现场劳动卫生调查作出诊断。应特别注意的是,职业接触常以隐匿式中毒起病,如接触的样品检测到三甲基锡,结合典型临床表现即可确诊。

中毒早期患者仅感头痛、头晕、乏力而易误诊为上呼吸道感染。精神障碍需与精神分裂症、心因性或其他疾病所致的精神障碍相鉴别。抽搐需与癔症发作、原发性癫痫或其他疾病引起的抽搐相鉴别。低血钾者需与慢性消耗性疾病、肾脏疾病、盐皮质激素过多等相鉴别。

5 治疗

急性 TMT中毒目前尚无特殊解毒剂,曾应用多种金属络合剂如 $CaEDTA$ 、 BAL 、 $DMSA$ 、青霉胺等及血浆置换法治疗,对驱排有机锡无效。生产性接触中毒者应立即脱离事故现场,更换污染衣物;皮肤或眼受污染者,应立即用清水彻底清洗;口服者立即催吐、清水洗胃。潜伏期症状可不明显,早期症状常无特异性而病情变化迅速,故明确接触较大量 TMT或有可能吸收 TMT者应卧床休息,一般应治疗观察 7~10 d。中毒

者可采取改善脑组织代谢,如予三磷酸腺苷、胞二磷胆碱、脑活素、细胞色素 C 辅酶 A 乙酰谷酰胺、醒脑静、丹参等治疗。因 TMT 中毒患者可因反复抽搐、精神症状加剧导致病情恶化,及时制止抽搐对控制病情至关重要。癫痫持续状态应首选静脉用药,如安定、苯妥因钠或丙戊酸钠注射液,症状控制后逐步过渡到口服用药,可适量给予镇静剂。对低血钾患者,应在严密监护临床表现、血钾和心电图变化下早期足量补钾,以静脉补钾为主,配合口服。国内有报道亚急性 TMT 中毒部分严重低血钾患者经补钾 2 周以上,血钾仍不稳定。高压氧舱治疗 TMT 中毒效果不明确,如有高压氧治疗条件的不妨试用。

参考文献:

- [1] 王新德. 神经病学 [A]. 何凤生, 薛启菱. 神经系统中毒及代谢性疾病 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2002: 64-67.
- [2] 何凤生. 中华职业医学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1999: 285-287.
- [3] Gasso S, Sanfelici C, Sunol C, et al. Trimethyltin and triethyltin differentially induce spontaneous noradrenaline release from rat hippocampal slices [J]. Toxicol Appl Pharmacol 2000; 162: 189-196.
- [4] Viviani B, Corsini E, Galli CL, et al. Gliosis increase degeneration of hippocampal neurons through release of tumor necrosis factor α [J]. Toxicol Appl Pharmacol 1998; 150: 271.
- [5] Stanton ME, Jensen KF, Pickens CV. Neonatal exposure to trimethyltin disrupts spatial delayed alternation learning in preweanling rats [J]. Neurotoxicol Teratol 1991; 13 (5): 525.
- [6] Messing RB, Devaughes V, Sara SJ. Limbic forebrain toxin trimethyltin reduces behavioral suppression by clonidine [J]. Pharmacol Biochem Behav 1992; 42 (2): 213.
- [7] Lipe GW, Ali SE, Newport GD, et al. Effect of trimethyltin on amino acid concentrations in different regions of the mouse brain [J]. Pharmacol Toxicol 1991; 68 (6): 450.

- [8] Besser R, Kramer G, Thumler R, et al. Acute trimethyltin limbic cerebellar syndrome [J]. Neurology 1987; 37: 945-954.
- [9] 彭彪, 林伟华, 廖江宁. 急性三甲基氯化锡中毒 123 例临床分析 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2000; 18 (2): 104-105.
- [10] Fekkan R G, White R F, Erjator I J. Trimethyltin encephalopathy [J]. Arch Neurol 1993; 50: 1320-1324.
- [11] 平玉坤, 郭丰, 金晓东. 急性有机锡中毒 35 例诊治分析 [J]. 浙江预防医学, 2004; 16 (9): 59.
- [12] 唐小江, 夏丽华, 赖关朝. 10 起三甲基氯化锡中毒事故及 56 例患者的血钾分析 [J]. 中国职业医学, 2004; 31 (1): 11-14.
- [13] 陈书科, 吴杨, 潘钊波, 等. 氯化甲基锡中毒——附 11 例报告 [J]. 中华劳动卫生与职业病杂志, 1999; 17 (2): 113-114.
- [14] Sanyal M J, House R A. Preventable exposure to trimethyltin chloride: a case report [J]. Occup Med 2002; 52 (4): 227-230.
- [15] 王登强, 俞永熹, 林丽颖, 等. 2 例急性有机锡中毒病例报告 [J]. 中国职业医学, 2004; 31 (3): 45-46.
- [16] 桂培根, 程静屏, 曾钧发, 等. 急性有机锡中毒一例并文献复习 [C]. 2005 年第二届全国中毒与急诊救治学术研讨会, 2005: 28-31.
- [17] 唐小江, 黄建勋, 李来玉. 三甲基氯化锡引发低血钾症动物模型的研究 [J]. 中国职业医学, 2001; 28 (1): 6-8.
- [18] Tang X J, Lai G C, Huang J X, et al. Studies on hypokalemia induced by trimethyltin chloride [J]. Biomed Environ Sci 2002; 15 (1): 16-24.
- [19] 唐小江, 宋静, 高彩凤, 等. 三甲基氯化锡引起低血钾症的肾脏机制探讨分析 [J]. 中国职业医学, 2006; 33 (1): 9-11.
- [20] Opacka J, Sparrow S. Nephrotoxic effects of trimethyltin in rats [J]. Toxicol Lett 1985; 27 (1-3): 97-102.
- [21] 郭丰, 徐秋萍, 陆晓薇, 等. 急性有机锡中毒 76 例临床分析 [J]. 中国急诊医学杂志, 2005; 14 (2): 163-165.
- [22] 夏丽华, 黄家文, 李斌, 等. 亚急性三甲基氯化锡中毒 22 例临床分析 [J]. 中国职业医学, 2002; 29 (6): 32-33.

矽尘、矽肺与肺癌关系的流行病学研究及其存在的问题

蒋春梅 (综述), 易继湖 (审校)

(山东省职业卫生与职业病防治研究院, 山东 济南 250062)

摘要: 游离二氧化硅粉尘是否对人类有致癌作用至今仍有争议, 本文总结了 1997 年以来国内外矽尘、矽肺与肺癌关系的流行病学研究成果并对其中存在的问题做一探讨。

关键词: 矽尘; 矽肺; 肺癌; 流行病学

中图分类号: R135.2 R734.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1002-221X(2008)02-0108-04

The epidemiological studies of silica, silicosis and lung cancer

JIANG Chunmei YI Jihu

(Shandong Institution of Prevention and Control of Occupational Health and Occupational Disease, Jinan 250062, China)

Abstract: It remains controversial whether silica is a human lung carcinogen. We reviewed the epidemiological studies of relationship among the silica, silicosis and lung cancer since 1997 and approached some questions about them.

Key words: Silica; Silicosis; Lung Cancer; Epidemiology

收稿日期: 2007-07-03 修回日期: 2007-09-11

作者简介: 蒋春梅 (1978-), 女, 硕士在读, 主要从事劳动卫生学研究。