

慢性正己烷中毒临床特征及治疗要点(33 例临床分析)

傅绪珍, 李思惠, 王洁

(上海市化工职业病防治院, 上海 200041)

摘要: 目的 探讨职业性慢性正己烷中毒的临床特征及治疗要点。方法 对本院慢性正己烷中毒 33 例住院病例资料进行回顾性分析, 总结职业性正己烷中毒的临床特征和治疗要点。有 9 例在采用鼠源性神经生长因子 (mNGF) 治疗后 1 个月、6 个月及 12 个月, 3 次检测血清内源性 NGF 水平, 并与正常人群对照比较。结果 (1) 职业性慢性正己烷中毒以周围神经系统损害为主; (2) 神经-肌电图检测在轻、中、重度中毒中均显示神经原性损害 (100%), 肌电图恢复先于神经传导速度恢复; (3) 血清 NGF 水平检测 3 次结果均为阴性; (4) 9 例患者经 1 年 mNGF 治疗, 有效率 100%, 其中临床治愈率 77.78%, 基本治愈率 22.22%。结论 职业性慢性正己烷中毒的临床特征以周围神经系统损害表现为主, 神经-肌电图检查是慢性正己烷中毒主要监测指标。mNGF 治疗职业性正己烷中毒性周围神经病的疗效肯定、安全, 是治疗慢性正己烷中毒的理想药物。

关键词: 正己烷; 慢性中毒; 临床特征; 治疗

中图分类号: R135.1

文献标识码: A

文章编号: 1002-221X(2011)06-0421-04

Study on clinical features and treatment highlights of chronic *n*-hexane poisoning

FU Xu-zhen, LI Si-hui, WANG Jie

(Shanghai Institute of Occupational Medicine for Chemical Industry, Shanghai 200041, China)

Abstract: **Objective** To study the clinical features and treatment points of chronic *n*-hexane poisoning. **Methods** (1) collecting 33 medical records of chronic *n*-hexane poisoning in our hospital, summarizing and analyzing their main clinical manifestations and treatment points by retrospective study of 33 cases; (2) 9 patients were treated with mouse nerve growth factor (mNGF) and detected serum endogenous NGF one month, 6 months and one year after injection of mNGF respectively, compared these results with general people carefully. **Results** The results showed that: (1) the main manifestation of occupational chronic *n*-hexane poisoning is peripheral nerve damage; (2) neurogenic lesion may be found in all the mild, moderate and severe poisoning cases by electroneuromyography (100%), the improvement of electromyogram was faster than that of nerve conduction velocity; (3) detections of serum endogenous NGF were negative after injection of mNGF; (4) nine patients all improved after one year treatment with mNGF, the clinical recovery rate is 77.78% and the basic recovery rate is 22.22%. **Conclusion** (1) The major clinical feature of occupational chronic *n*-hexane poisoning is peripheral nerve system, electroneuromyography is an important monitoring measure for chronic *n*-hexane poisoning; (2) mNGF is a reliable therapeutic drug, effective and safe.

Key words: *n*-hexane; chronic poisoning; clinical features; treatment

正己烷是工业上常用的有机溶剂, 虽为低毒类物质, 但由于其神经毒性及劳动防护措施不力, 近年来对人体的损害越来越受到重视。现对我院 2003 年 3 月至 2009 年 5 月收治的 33 例慢性正己烷中毒病例的临床特征及治疗要点进行分析研究。

1 对象与方法

1.1 对象

33 例患者全部为女性, 年龄 22 ~ 42 岁, 平均 (31.6 ± 5.7) 岁, 工种: 9 例为网装工 (占 27.3%), 工作中将成叠滤光片, 放在碳氢清洗剂

(正己烷相对体积含量 9.34%) 内, 一片片清洗干净; 20 例为贴布工 (占 60.6%), 将沾有胶水的布 (含正己烷) 贴在皮球胆上; 4 例为清洗工 (占 12.1%), 用抹布黏去渍油 (含正己烷) 擦除绝缘材料上污渍。每天平均工作 8 h, 工作时只戴纱手套。

根据《职业性慢性正己烷中毒诊断标准》GBZ84—2002^[1], 将 33 例诊断分级为轻度中毒 23 例 (占 69.7%)、中度中毒 6 例 (占 18.2%)、重度中毒 4 例 (占 12.1%)。

1.2 方法

1.2.1 询问记录患者接触史、个人史、现病史、既往史等; 体格检查包括内科及神经系统检查; 实验室检查包括血、尿常规, 肝、肾功能, 心电图, 肝脾肾 B 超, 胸片及神经-肌电图检查 (检查时间为入院时,

收稿日期: 2011-06-28; 修回日期: 2011-10-10

基金项目: 国家“十一五”科技支撑计划任务 (2006BA106B01)

作者简介: 傅绪珍 (1962—), 女, 主治医师, 高级讲师, 主要从事职业病及内科临床工作。

继后再间隔 3 个月复查, 由于经济原因 24 例未再复诊; 有 9 例分别于 3 个月、6 个月、12 个月、16 个月时复诊, 其中轻度中毒 1 例、中度中毒 4 例、重度中毒 4 例, 神经系统检查均由同一人完成)。

1.2.2 对 9 例网装工中毒者进行血清内源性 NGF 检测, 年龄 22 ~ 40 岁, 平均 (34.5 ± 5.2) 岁, 列为病例组。另选择不接触化学物的健康者 40 名作为对照组, 均为女性, 年龄 18 ~ 40 岁, 平均 (31.2 ± 4.8) 岁。在 9 例患者采用 mNGF 治疗后 1 个月、6 个月及 12 个月时, 分别检测血清内源性 NGF 水平。

1.2.3 33 例患者分别于发病后脱离接触环境, 均接受 mNGF 治疗, 24 例 4 ~ 12 μg 每天肌内注射一次, 时间 15 ~ 110 d; 9 例网装工每天予 18 μg 肌内注射, 持续治疗 13 个月。33 例患者均辅以活性维生素 B12 (弥可保)、维生素 B1、1,6-二磷酸果糖、能量合剂、复方丹参及理疗等综合治疗。

2 结果

表 1 慢性正己烷中毒神经系统症状体征与恢复时间

症状	入院时*		3 个月时*		6 个月时**		12 个月时**		体征	入院时*		3 个月时*		6 个月时**		12 个月时**	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
头痛头晕	28	84.8	15	45.4	5	55.5	0		手抓握笨拙	14	42.4	4	12.1	0		0	
乏力	33	100	25	75.6	6	66.6	4	44.4	痛觉减退	31	93.9	29	87.8	8	88.8	6	66.6
肢体麻木酸痛	33	100	30	90.9	8	88.8	5	55.5	位置觉减退	7	21.1	3	9.0	0		0	
出汗	31	93.3	6	18.1	5	55.5	2	22.2	腱反射降低	21	63.6	19	57.6	3	33.3	0	
不能独立行走	4	12.1	2	6.0	0		0		下蹲不能	9	27.2	4	12.1	3	33.3	2	22.2

注: * 受检人数为 33 例, ** 受检人数为 9 例; 9 例 16 个月随访仍有 2 例下蹲动作不能独立完成, 其余均恢复。

表 2 腱反射异常与恢复时间

时间	肱二头肌反射			桡骨膜反射			膝腱反射			跟腱反射		
	-	+	++	-	+	++	-	+	++	-	+	++
入院时*	5(15.2)	17(51.5)	11(33.3)	5(15.2)	10(30.3)	18(45.5)	11(33.3)	5(15.1)	17(51.5)	12(36.3)	7(21.2)	14(42.4)
3 个月*	1(3.0)	6(18.2)	26(78.8)	1(3.0)	5(15.2)	27(81.8)	2(6.0)	4(12.2)	27(81.8)	10(30.3)	9(27.3)	14(42.4)
6 个月**	0	2(22.2)	7(77.8)	0	2(22.2)	7(77.8)	0	1(11.1)	8(88.9)	2(22.2)	1(11.1)	6(66.7)
12 个月**	0	0	9(100.0)	0	0	9(100.0)	0	0	9(100.0)	0	0	9(100.0)

注: * 受检人数为 33 例, ** 受检人数为 9 例; (-) 反射消失, (+) 反射迟钝, (++) 反射正常。

2.2.3 神经电生理检查

2.2.3.1 肌电图检查 入院后 33 例均行肌电图及神经传导速度检查。肌电图检查第一骨间肌、拇短展肌、胫前肌及趾短伸肌, 33 例患者均显示为神经原性损害。半年后 9 例复查肌电图, 仅 1 例有右胫前肌轻收缩时电位平均电压偏低, 重收缩时电位数量减少, 峰值偏低。见表 3。

2.2.3.2 神经传导速度检查 入院时 33 例均行神经传导速度检查, 受检神经为正中神经、尺神经、腓总神经、腓肠神经、胫神经。均有运动神经传导速度

2.1 现场调查

经作业现场职业卫生调查资料证实 33 例接触正己烷的时间为 2 ~ 9 个月, 平均 (5.6 ± 2.4) 个月, 操作中使用的胶水、清洗剂均含有正己烷, 为职业中毒。24 例无作业现场浓度监测资料, 9 例患者作业现场浓度监测正己烷超标, 相对体积含量 9.34%。

2.2 临床表现

2.2.1 潜伏期 发病的潜伏期 1 ~ 6 个月, 平均 (3.6 ± 1.4) 个月。

2.2.2 症状与体征 感觉障碍主要表现为四肢感觉异常, 多为麻木、蚁走感, 渐向近端发展, 呈典型短袜-手套样分布, 并伴有双下肢肌肉酸痛, 痛触觉减退或消失; 运动障碍主要表现为双手抓握笨拙, 全身乏力, 抬足困难, 下蹲呈跌坐状; 腱反射减弱以跟腱反射消失或减弱为主; 自主神经损伤主要表现为头晕、畏寒、手足湿冷、多汗等。全部病例未检出颅神经阳性体征及锥体束征。详见表 1、表 2。

(MCV) 及感觉神经传导速度 (SCV) 不同程度减慢。6 个月后 9 例复查者有神经传导速度不同程度延长, 然后于 12 个月及 16 个月进行随访, 显示 16 个月后 8 例神经传导速度恢复正常, 1 例腓肠神经传导速度延长。见表 4。

2.3 体感诱发电位检查

33 例中有 14 例检测了体感诱发电位, 入院时 6 例患者分别有上肢 P9、N13 及下肢 P2、P40、N2 潜伏期延长, 3 个月后 2 例上肢 P9 及下肢 P2、N2 潜伏期延长, 1 例下肢 N2 潜伏期延长。

表 3 33 例病人 EMG 检测结果

肌肉名称	检查时间	异常 (%)	静息状态		轻收缩			重收缩	
			纤颤	正相	时限延长	波幅增高	多相波增多	单纯相	混合组
拇短展肌	入院时	20 (60.6)	12	11	7	9	3	5	4
	3 个月	15 (45.4)	7	8	3	2	0	1	2
第一骨间肌	入院时	19 (57.5)	11	10	6	7	1	8	3
	3 个月	14 (42.4)	7	7	2	2	3	1	2
趾短伸肌	入院时	19 (57.5)	9	11	5	6	5	9	2
	3 个月	13 (39.4)	7	5	2	3	1	0	3
胫前肌	入院时	20 (60.6)	10	13	5	5	1	4	5
	3 个月	8 (42.4)	3	6	1	2	0	1	4

表 4 神经传导速度异常与恢复时间

例 (%)

检查 时间	例 数	正中神经异常			尺神经异常			腓总神经异常			腓肠神经异常			胫神经异常		
		潜伏期	MCV	SCV	潜伏期	MCV	SCV	潜伏期	MCV	SCV	潜伏期	MCV	SCV	潜伏期	MCV	SCV
入院时	33	12 (36.4)	20 (60.6)	13 (39.3)	10 (30.3)	20 (60.6)	13 (39.3)	10 (30.3)	18 (54.5)	—	10 (30.3)	—	11 (33.3)	11 (33.3)	11 (33.3)	—
		10 (30.3)	19 (57.5)	13 (39.3)	5 (15.1)	18 (54.5)	10 (30.3)	8 (24.2)	15 (45.5)	—	8 (24.2)	—	11 (33.3)	9 (27.2)	10 (30.3)	—
3 个月	33	6 (66.6)	8 (88.8)	7 (77.7)	6 (66.6)	7 (77.7)	8 (88.8)	7 (77.7)	7 (77.7)	—	7 (77.7)	—	8 (88.8)	7 (77.7)	8 (88.8)	—
		2 (22.2)	4 (44.4)	4 (44.4)	5 (55.5)	3 (33.3)	6 (66.6)	4 (44.4)	2 (22.2)	—	3 (33.3)	—	5 (55.5)	3 (33.3)	5 (55.5)	—
6 个月	9	0	0	0	0	0	0	0	0	—	0	—	1 (11.1)	0	0	—
		0	0	0	0	0	0	0	0	—	0	—	1 (11.1)	0	0	—

2.4 血清 NGF 水平测定

病例组血清中内源性 NGF 水平 3 次检测均为阴性 (低于空白对照 OD 值的 2 倍), 对照组血清内源性 NGF 的阳性率为 35.7%, 高于病例组。

2.5 辅助检查

1 例血白细胞 $3.5 \times 10^9/L$; 1 例肝功能 ALT 升高, 2 周后正常; 肾功能、心电图、胸部 X 线检查均未见异常。

2.6 治疗与预后

33 例患者 mNGF 治疗情况: 24 例 (轻度中毒 22 例、中度中毒 2 例) 治疗每日剂量 $4 \sim 12 \mu g$, 均在治疗 1~3 个月后症状体征有所好转出院, 为临床基本改善。表现为症状体征好转, 除跟腱反射外的肌腱反射有所改善, 神经-肌电图异常稍有好转, 而神经传导速度异常无明显改变。另外 9 例 (1 例轻度中毒、4 例中度中毒、4 例重度中毒) 患者每天治疗剂量 $18 \mu g$, 坚持治疗 13 个月, 治疗第 3 个月时临床表现好转, 其中 1 例轻度中毒者痛触觉减退及腱反射均恢复正常; 6 个月时 4 例中度中毒及 1 例重度中毒的跟腱反射均有恢复, 另 3 例重度中毒者跟腱反射未见

改善, 12 个月时 2 例重度中毒者下蹲仍呈跌坐状。经 16 个月的随访, 7 例 (77.7%) 患者临床痊愈。表现为痛触觉减退恢复, 跟腱反射恢复正常, 肌力恢复 V 级, 神经-肌电图恢复正常。2 例 (22.3%) 患者临床基本痊愈, 表现为痛触觉减退恢复, 跟腱反射恢复正常, 但下蹲动作仍不能独立完成, 神经-肌电图示部分神经传导速度延长。无临床未愈病例。

3 讨论

本文病例全部徒手操作, 只戴纱手套, 直接接触大量正己烷, 接触短时间内 (1~6 个月) 出现不同程度的远端感觉异常并伴有自主神经异常, 最初患者都认为是劳累过度引起, 未予以重视, 直至出现行走不便, 上楼困难, 才到医院就诊, 辅助检查均出现 MCV、SCV 及肌电图改变, 显示神经原性损害。

正己烷属饱和脂肪烃类, 主要经呼吸道吸入或皮肤吸收进入人体, 也可经消化道吸收。正己烷急性毒性虽属低毒类, 但由于其高挥发性和高脂溶性, 可在体内蓄积并具有神经毒性, 因此属高危险性毒物。正己烷慢性毒性主要表现为周围神经病^[4], 神经毒性作用主要是由其代谢产物——2,5-己二酮 (2,5-hex-

anedione, HD) 所致。慢性中毒后病理表现为运动神经的周围远端轴索及感觉神经中枢的远端轴索同时受累, 早期轴索肿胀, 内有大量神经微丝聚集, 有时呈旋涡状排列, 晚期发展为华勒氏变性或髓鞘继发性变性^[9]。

本文病例表现为周围神经损害的症状及体征, 肌电图显示静止时肌束纤颤波, 拇短展肌最常见, 重收缩时呈混合波或单运动单位波型, 动作电位波幅减低, 时程增加, 为失神经电位, 表明轴索受损; 并有神经传导速度延长, 显示有髓鞘的变性。有 6 例体感诱发电位潜伏期延长, 表明有上、下肢深神经传导阻滞。患者临床症状及腱反射在 6 个月后大多病例恢复正常, 12 个月后全部病例恢复正常, 神经-肌电图 6 个月恢复正常, 神经传导速度则在 16 个月后恢复正常, 表明肌电图恢复先于神经传导速度恢复, 神经-肌电图的改变滞后于临床症状及体征的恢复。

本文有 9 例在采用 mNGF 治疗一年内, 曾 3 次检测内源性 NGF 的水平, 结果均为阴性, 表明正己烷中毒能够降低血清中内源性 NGF 水平^[9], 在补充 mNGF 12 个月后内源性 NGF 水平仍未见恢复, 晚于神经行为异常的恢复, 分析可能内源性 NGF 水平回复需要更长的时间。由于病例较少, 尚需继续随访观察。

33 例中 24 例与 9 例 mNGF 治疗效果不同, 分析其原因: (1) 与治疗剂量有关, 24 例虽然病情较轻 (除 2 例为中度中毒外, 其余均为轻度中毒), 在每日给予 4~12 μg 治疗 3 个月后, 所有病例的临床表现均未见明显改善, 为临床基本改善。而另外 9 例每日治疗剂量 18 μg , 同样治疗 3 个月后 1 例轻度中毒

者的临床表现全部恢复正常, 另 8 例中、重度中毒者的临床表现也均有不同程度改善, 可见给药剂量较大者 (18 μg) 的治疗效果显著。(2) 治疗时间要长, 尤其中度及重度中毒者治疗时间最好在 1 年以上, 与文献报道一致^[9]。本文 8 例中、重度中毒者治疗 16 个月时除 1 例神经传导速度仍有延长及 2 例独立下蹲尚有困难外均治愈, 表明坚持治疗可收到满意的疗效。NGF 治疗除注射部位出现疼痛、硬结^[6,7]外, 无不良反应, 表明神经生长因子治疗正己烷中毒性周围神经病疗效可靠安全, 是目前治疗正己烷中毒性周围神经病的理想药物^[8]。

参考文献:

- [1] GBZ84—2002, 职业性慢性正己烷中毒诊断标准 [S]. 中华人民共和国卫生部. 2002.
- [2] 李来玉, 黄建勋, 邱守仁. 正己烷的毒理学研究近况 [J]. 中国职业医学, 2000, 27 (5): 42-44.
- [3] 黄克维. 神经病理学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1991: 238-240.
- [4] 刘强, 张艳淑, 刘清君. 正己烷中毒性周围神经病患者血清神经生长因子水平的改变 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2005, 23 (3): 220-221.
- [5] 林丽颖, 俞永熹, 陈美祥, 等. 神经生长因子治疗慢性正己烷中毒疗效观察 [J]. 广东医学, 2005, 26 (7): 993.
- [6] 周晓明, 陈进, 忻志鸣. 神经生长因子的研究近况与临床意义 [J]. 中国药师, 1999, 2 (2): 67.
- [7] 黄汉林, 陈甦生, 刘惠芳, 等. 神经生长因子治疗慢性正己烷中毒周围神经病效果分析 [J]. 中国职业医学, 2004, 31 (5): 11-13.
- [8] 李思惠, 王洁, 闫丽丽, 等. 中毒性周围神经病及其治疗现状 [J]. 职业卫生与应急救援, 2010, 28 (4): 174.

2011 年齐鲁“百草枯中毒”临床病例专题研讨会会议纪要

由《中国工业医学杂志》山东特约编辑部、山东大学齐鲁医院中毒与职业病科联合主办的 2011 年齐鲁“百草枯中毒”临床病例专题研讨会于 11 月 4—6 日在山东民政大厦召开, 共有来自全国各地的 100 余名知名专家学者参加了本次会议。大会主席由山东大学齐鲁医院中毒与职业病科主任菅向东教授担任, 齐鲁医院陈玉国副院长代表医院致欢迎词, 王龙义、孟建中、许荣廷、于海初、毕津洲、史继学教授在开幕式上作了重要讲话, 16 位省内著名专家与临床一线医生就本次会议主题做了精彩的学术报告与临床诊治经验介绍, 对当前百草枯中毒救治工作具有重要的指导意义, 参会代表反映热烈。菅向东教授对“百草枯中毒救治齐鲁方案”进行了认真地阐述和总结, 同时对 2010 年 1 月—2011 年 10 月齐鲁医院治愈的 161 例百草枯中毒病例中的典型病例进行了分析。本次会议期间, 《中国工业医学杂志》山东特约编辑部各编委也分别进行了交流与探讨, 就《中国工业医学杂志》第二届编委会成立以来的工作进行了总结, 同时对当前的工作重点进行了安排和布置。山东省毒理学会中毒救治专业委员会的部分委员也积极发言, 大家一致表示一定要认真总结工作中的经验, 使“百草枯中毒救治齐鲁方案”更加规范和完善, 争取吸引更多的同道前来参加交流和研讨, 把最新的诊治技术应用到本专业并不断创新, 提高我国百草枯中毒救治的综合水平。

(张伟 菅向东)