

5~70 d, 用量 240~720 mg。此外, 输新鲜全血 1 例, 使用新鲜冰冻血浆及复合凝血因子治疗 1 例。15 例患者经治疗临

床症状消失, 凝血功能指标恢复正常。15 例患者治疗前后凝血功能指标检测结果见表 1。

表 1 15 例长效抗凝血杀鼠药中毒患者治疗前后凝血功能指标检测结果

指标	治疗前			治疗后		正常参考值范围
	范围	$\bar{x} \pm s$	异常率 (%)	范围	$\bar{x} \pm s$	
凝血酶原活动度 (PT, %)	5.0~161.0	50.9±43.4	73	67.0~143.0	100.7±22.2	65~150
国际标准化比值 (INR)	0.8~13.9	3.5±3.9	87	0.8~1.1	1.0±0.1	0.8~1.2
血浆凝血酶原时间 (PT, s)	11.1~137.4	56.9±49.2	87	11.4~14.0	12.9±0.8	11~14
活化部分凝血活酶时间 (APTT, s)	27.0~130.8	66.8±34.3	73	28.0~42.9	35.3±4.5	28~44
纤维蛋白原 (FIB, g/L)	0.4~4.3	3.1±1.1	40	2.0~3.4	2.7±0.4	2~4
血浆凝血酶时间 (TT, s)	11.0~27.6	17.0±3.6	13	15.0~18.5	16.7±1.2	14~21
D-二聚体 (D-Dimer, mg/L)	0.1~1.3	0.4±0.3	7	0.1~1.1	0.3±0.3	0~0.8

## 2 讨论

第二代长效超华法林类抗凝血杀鼠药, 可抑制 VitK<sub>1</sub>-2, 3 环氧化降解酶, 使 VitK<sub>1</sub> 不能活化, 从而抑制肝脏合成 VitK 依赖性凝血因子 II、VII、IX、X 以及影响抗凝血蛋白 C 和 S 的合成, 但对血液中已经合成的凝血因子 II、VII、IX、X 不起作用。由于肝脏合成的凝血因子 II、VII、IX、X 在血液中存在的时间为 3~7 d, 因此, 出现凝血障碍临床表现出血有一定的潜伏期, 延迟几小时至几天<sup>[1]</sup>。

本组病例凝血功能指标异常表现为 PT、APTT 时间明显延迟, 与文献报道相同<sup>[2]</sup>。同时出现 PT 活动度减低, INR 和 TT 时间异常。溴鼠灵在血液中的半衰期为 56 d, 全部排出时间可

达 209 d<sup>[3]</sup>。本组患者出现出血有一定的潜伏期, 经治疗凝血功能指标完全恢复需要 5~70 d。因此, 对长效抗凝血杀鼠药中毒者, 治疗时间要长, 并定时测定凝血因子功能, 防止二次出血。

## 参考文献:

- [1] Martin CE, Andrew RE, Elizabeth JS, *et al.* Long-acting anticoagulant rodenticide poisoning: An evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management [J]. *Clinical Toxicology*, 2007 (45): 1-22.
- [2] 曹晓霞, 李丽, 郑悦平. 长效抗凝血灭鼠剂致隐性中毒 12 例临床分析 [J]. *中南大学学报 (医学版)*, 2012, 37 (8): 849.
- [3] Olmos V. Brodifacoum poisoning with toxicokinetic data [J]. *Clin toxicol (phila)*, 2007, 45 (5): 487-489.

# 职业性亚急性 1, 2-二氯乙烷中毒致精神行为异常 13 例

## 13 cases of mental behavior disorders caused by occupational subacute 1, 2-dichloromethane poisoning

陈育全<sup>1,2</sup>, 林毓婧<sup>1</sup>, 蒋文中<sup>1</sup>, 杨志前<sup>1</sup>, 刘移民<sup>1,2</sup>, 刘薇薇<sup>1</sup>

(1. 中山大学公共卫生学院预防医学系, 广东 广州 510080; 2. 广州市职业病防治院职业病科/广州市医学重点学科职业健康监护科/广州市职业环境与健康效应实验室, 广东 广州 510620)

**摘要:** 2009—2013 年本院收治 13 例以精神行为异常为主要临床表现的亚急性 1, 2-二氯乙烷中毒病例, 均表现为反应迟钝、精神行为异常, 其中同时伴有计算力、记忆力下降 12 例, 构音障碍 3 例, 脑水肿 4 例, 脑电图异常 11 例。头颅 CT 示不同程度的弥漫性脑白质病变, 其中 1 例同时伴有脱髓鞘改变。经治疗, 12 例患者精神行为异常缓解后出院, 1 例转送精神病院继续治疗。职业性亚急性 1, 2-二氯乙烷中毒起病后可表现精神行为异常, 病理机制可能与脑组织中氨基酸类神经递质的释放相关。经过营养脑细胞、镇静、高压氧等综合治疗, 预后尚可。

**关键词:** 职业性 1, 2-二氯乙烷中毒; 精神行为异常

中图分类号: R135.1 文献标识码: B

文章编号: 1002-221X(2018)06-0432-03

DOI: 10.13631/j.cnki.zggyyx.2018.06.012

1, 2-二氯乙烷为无色、易挥发、具有氯仿气味的油状液体, 属高毒类。主要用作化学合成的原料、工业溶剂、脱脂剂、金属清洗剂和粘合剂等。职业接触时主要经呼吸道吸收, 短时间内接触高浓度 1, 2-二氯乙烷可引起急性中枢神经系统损害<sup>[1]</sup>。本文回顾分析 13 例以精神行为异常为主要临床表现的亚急性 1, 2-二氯乙烷中毒病例, 总结临床资料及治疗方法, 探讨发病机制, 为此类患者的临床救治提供参考。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

2009—2013 年我院收治的以精神行为异常为主要临床表现的亚急性 1, 2-二氯乙烷中毒患者 13 例, 其中男 7 例、女 6 例, 平均年龄 20.9 (15~36) 岁, 平均工龄 5.8 (2~16) 个月。同一工厂中同工种数人至数十人, 均为单一人发病。

收稿日期: 2018-07-18; 修回日期: 2018-09-20

基金项目: 广州市医药卫生科技重大项目 (2009-ZDa-01); 广州市科技计划重大项目 (2010GN-E00221); 广州市民生科技重大项目 (2012Y2-00029-1); 广州市“121 人才梯队工程”后备人才项目; 广东省医学科研基金项目 (编号: A2016429)

作者简介: 陈育全 (1983—), 男, 主治医师, 从事职业病临床诊治工作。

通信作者: 刘移民, 主任医师, E-mail: ymlu61@163.com。

## 1.2 临床检查

动态观察患者症状体征、脑电图、影像学等变化情况。头颅CT扫描参数为层厚1 mm,层距1 mm,120 kV,125 mAs。入院时首次CT检查,每半月~1个月复查1次头颅CT,直至恢复正常。

## 1.3 治疗方法

影像学或腰椎穿刺发现脑水肿患者,予降颅压治疗,甘露醇注射液25~50 g+地塞米松注射液5 mg,1~4次/d,静脉滴注(最长使用148 d);甘油果糖注射液25 g,1~2次/d,静脉滴注(最长使用190 d);呋塞米注射液20 mg,1~3次/d,静脉推注;七叶皂苷钠注射液15 mg,静脉滴注;维生素B<sub>6</sub>0.3~3.0 g,静脉滴注;以上脱水药同时使用或仅单独使用,配合白蛋白胶体脱水,视脑脊液高低及脑水肿情况调整脱水方案,逐渐减量至停用。症状稍平稳时开始行高压氧治疗,10 d为1个疗程。营养神经治疗,神经节苷脂注射液80~200 mg,奥拉西坦注射液4.0 g,细胞色素C注射液30 mg,1次/d,静脉滴注。镇静、抗癫痫和抗震颤药治疗,氯硝安定1 mg,1~3次/d,口服;苯巴比妥0.1 g,1~3次/d,肌肉注射;盐酸苯海索2 mg,3次/d,口服;丙戊酸钠0.5 g,1~3次/d,口服。抗自由基等对症支持,还原型谷胱甘肽注射液1.8 g,磷酸肌酸注射液1.0 g,丹参冻干粉注射液0.8 g,1次/d,静脉滴注。

## 2 结果

### 2.1 现场劳动卫生调查

所有患者均来自某乡镇工厂,每周工作6~7 d,每天工作10~14 h,工作中接触天那水、黄胶、白胶等含二氯乙烷为主的有机溶剂,化学物的挥发性有机成分检测结果显示,309A树脂和天那水中1,2-二氯乙烷含量分别占30.86%和66.61%<sup>[2]</sup>。起病前均有明确1,2-DCE职业性接触史,根据现场劳动卫生学调查,参照《职业性急性1,2-二氯乙烷中毒诊断标准》(GBZ 39—2002),13例患者均符合职业性亚急性1,2-二氯乙烷中毒。

### 2.2 症状体征及转归

13例患者主要以神经系统损害为主,其中头晕、头痛12例(92.3%),恶心、呕吐6例(46.2%),四肢抽搐5例(38.5%),精神异常、反应迟钝13例(100.0%),计算力、记忆力、认知力下降12例(92.3%),意识不清6例(46.2%),构音障碍3例(23.1%),肌束颤动、肌阵挛6例(46.2%)。患者症状体征动态变化为发病平均6.39 d、好转平均25.24 d、基本恢复平均68.53 d。12例好转出院,1例因精神分裂症复发转精神病院治疗。

### 2.3 脑电图

脑电图检查异常11例,其中轻度异常脑电图8例,表现为 $\alpha$ 波减慢、 $\delta$ 波增多;重度异常脑电图3例,表现为 $\alpha$ 波消失、 $\theta$ 与 $\delta$ 波增多。经营养脑细胞功能治疗后,异常脑电图者平均26.8(13~51)d恢复正常。

### 2.4 头颅CT

13例患者头颅CT异常表现为不同程度的弥漫性脑白质病变,双侧基底节、丘脑、放射冠区及小脑齿状核异常信号影,

双侧大脑广泛脑水肿和/或脑肿胀<sup>[3]</sup>。首次行头颅CT时间按就诊检查时间开始,平均16.9(3~60)d,起病后约52.6 d示病情好转,120.8 d明显好转,187.5 d基本恢复正常。

## 3 讨论

1,2-二氯乙烷是一类神经毒性很强的化学物质,以呼吸道吸入为主,其主要靶器官是中枢神经系统及肝、肾,对中枢神经系统的麻醉和抑制作用尤为突出<sup>[4]</sup>。近年来,职业性1,2-二氯乙烷中毒多为亚急性,其特点是在接触毒物数周至数月后发病,可呈散发、起病隐匿;可呈延迟性突然发作并恶化,以中毒性脑病表现为主<sup>[5]</sup>。临床类型可表现为颅内压增高、锥体外系损害及精神行为异常等,三者可有重叠表现<sup>[6]</sup>。本文针对以精神行为异常为主要症状的部分病例进行报道,13例患者均有不同程度的头颅CT异常,表现为弥漫性脑白质病变,影响进出脑神经细胞的信息传递效率和质量,引起功能障碍<sup>[7]</sup>,从而出现轻重不一的精神行为异常症状,主要表现为情绪低落,异常哭泣,呆立、呆坐、呆视,对亲人和朋友淡漠等。

1,2-二氯乙烷致精神行为异常中毒机制目前尚未明确,主要由于该毒物进入人体后导致大量自由基生成,且因自由基清除剂受到抑制致使自由基大量蓄积,破坏膜磷脂,使构成脑白质的神经髓鞘损坏导致患者的脑白质结构发生改变<sup>[8]</sup>。中毒性脑白质病主要发病机制与中毒性脑病相同<sup>[7]</sup>。在脑外伤、中毒、缺血和缺氧等不同病因引起的脑水肿发病机制中,兴奋性氨基酸(excitatory amino acids, EAAs)的大量释放是引起脑组织损伤的一个重要因素。齐莹等<sup>[9,10]</sup>通过研究1,2-DCE对小鼠脑组织氨基酸类神经递质及小鼠行为的影响,指出1,2-DCE染毒可引起小鼠脑内兴奋性神经递质与抑制性神经递质比值改变,引起神经元的兴奋状态异常。1,2-二氯乙烷中毒病变累及专门发挥高级大脑功能的白质束,可出现精神行为异常,同时亦可干扰脑组织氨基酸类神经递质的生成,改变了脑组织中EAAs与抑制性氨基酸(IAAs)的比例失调<sup>[3]</sup>。

本文回顾性分析13例以精神行为异常为主要表现的急性1,2-二氯乙烷中毒病例,发现此类患者起病后症状与影像学改变情况无明显平行关系,部分患者虽然精神症状严重,但影像学表现较轻,甚至其中3例患者在发病早期头颅CT未见异常,但行为异常症状却较明显。1,2-二氯乙烷中毒治疗上无特效解毒药物,主要以镇静、抗癫痫、营养神经、改善血液循环、高压氧等综合治疗为主。高压氧治疗可以改善大脑损伤后的缺氧状态,减轻大脑损伤后的炎症反应,抑制氧自由基及EAAs的生成,对病情恢复起辅助作用。13例患者经治疗后症状体征基本恢复,预后尚可。

### 参考文献:

- [1] 张巡森,孙道远,陈卫杰,等.1,2-DCE亚急性中毒临床特点分析[J].中华劳动卫生职业病杂志,2009,27(7):439-440.
- [2] 陈育全,刘薇薇,林毓婧,等.急性1,2-二氯乙烷中毒患者血液毒物分析的临床意义[J].中国工业医学杂志,2013,26(3):185-186.

## 2.4 胫神经传导速度

与对照组相比,模型组和各干预组从第3周起,胫神经传导速度降低,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。与模型组相

比,各干预组胫神经传导速度要高于模型组,但差异无统计学意义;高剂量干预组在第4周胫神经传导速度明显高于模型组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表4。

表4 各实验组大鼠胫神经传导速度( $\bar{x}\pm s$ )

m/s

组别	当天	1周	2周	3周	4周
对照组	42.23±5.52	43.53±4.12	45.65±3.75	43.91±7.14	44.11±2.36
模型组	45.16±4.23	39.23±3.84	30.57±6.14	25.02±7.85*	22.65±10.6*
低剂量干预组	43.31±5.70	40.56±7.22	30.92±4.35	27.17±5.03*	25.12±8.4*
中剂量干预组	43.56±8.9	41.01±6.55	32.41±3.07	31.64±10.85*	31.02±1.67*
高剂量干预组	44.16±4.23	40.98±4.28	35.53±2.65	32.02±5.89*	33.53±2.65*▲

注:\*,与对照组比较, $P<0.05$ ;▲,与模型组比较, $P<0.05$

## 3 讨论

ACR单体由于水溶性大,可通过皮肤、黏膜大量吸收,多为慢性中毒,以周围神经损害表现为主。由于ACR短期内的不可替代性,仍被广泛应用于工业生产。作为ACR生产大国,很多生产企业缺少良好的防护措施,生产作业人员缺乏防护意识,时有中毒事件发生。

葛根素活性强,药效明确,安全低毒,并且葛根资源丰富,价格低廉。因此,葛根素的应用研究有着广阔的发展前景,是很有发展前途的药物。葛根素具有多种生物学作用,如神经保护、提高免疫力、增强心肌收缩力、抗氧化应激、抗炎、抗过敏、改善微循环等。近年来各学科已经深入细致地从多方面研究葛根素神经保护作用机制。葛根素能抑制细胞凋亡,阻断和转录因子通路,减轻炎症反应,对神经细胞起到保护作用<sup>[6]</sup>。通过清除超氧离子自由基和抗氧化性损伤、抑制血小板聚集和周围神经组织的微循环,减轻超氧离子自由基对细胞的损伤及破坏,增强组织、细胞对再灌注后内环境紊乱的耐受性等作用机制,对周围神经起保护作用<sup>[7,8]</sup>。

职业接触ACR多以皮肤吸收为主,临床症状除皮肤脱皮、多汗外,多以双手精细动作受限、行走、站立不稳等小脑性共济失调和意识障碍为主<sup>[9]</sup>,出现中毒症状及早脱离作业环境和及时治疗是抢救成功的关键。ACR中毒病例临床多以营养神经和对症治疗为主。本实验结果显示,与对照组相比,干预组大鼠各项指标均有不同程度的变化( $P<0.05$ ),中、高剂量干预组大鼠中毒症状在不同干预时间内均有所缓解( $P<0.05$ )。与模型组相比,低剂量干预组大鼠变化不明显( $P>0.05$ ),各干预组大鼠在体重、被毛光泽度、精神状态方面都

好于模型组。提示葛根素对ACR引起周围神经功能障碍起到了一定的保护作用,有可能成为ACR中毒后临床治疗的潜在药物,而葛根素对周围神经的保护机制还有待进一步深入探讨。

## 参考文献:

(上接第433页)

- [3] 刘薇薇,陈育全,潘静,等.亚急性1,2-二氯乙烷中毒患者临床过程的动态观察[J].中华劳动卫生职业病杂志,2015,33(3):190-193.
- [4] 黄家文,巫带花,李斌,等.职业性亚急性重度1,2-二氯乙烷中毒致死1例诊治体会[J].国际医药卫生导报,2008,14(7):50-52.
- [5] 曾子芳,陈嘉斌,夏丽华,等.职业性亚急性重度1,2-二氯乙烷中毒7例临床分析[J].岭南急诊医学杂志,2011,16(3):228-229.
- [6] 刘薇薇,陈育全,刘移民,等.亚急性1,2-二氯乙烷中毒临床特征与

- [1] David SB, Stanley S, Richard MLP. Proteomic analysis of rat striatal synaptosomes during acrylamide intoxication at a low dose rate [J]. Toxicol Sci, 2007, 100(1):156-167.
- [2] Lo Pachin RM. The changing view of acrylamide neurotoxicity [J]. Neurotoxicology, 2004, 25(1):617-630.
- [3] Yu SF, Son FY, Yu JX, et al. Acrylamide alters cytoskeletal protein level in rat sciatic [J]. Nerves Neurochem Res, 2006(31):1197-1204.
- [4] 张雁林,赵金垣,徐希娴,等.丙烯酰胺毒性研究进展[J].中国工业医学杂志,2014,27(5):353-356.
- [5] LoPachin RM, Ross JF, Reid ML, et al. Neurological evaluation of toxic axonopathies in rats: acrylamide and 2,5-hexanedione [J]. Neurotoxicology, 2002, 23(1):95-110.
- [6] Mahdy HM, Mohamed MR, Emam MA, et al. The anti-apoptotic and anti-inflammatory effects of puerarin attenuate 3-nitropropionic acid-induced neurotoxicity in rats [J]. Can J Physiol Pharmacol, 2014, 92(3):252-258.
- [7] 邝石峰,武凤鸣,罗利,等.葛根素对大鼠后肢缺血再灌注损伤骨骼肌和周围神经的保护作用[J].解剖学研究,2011,33(2):142-146.
- [8] 王德华,张桂萍,邵文.葛根素对周围神经再灌注损伤保护的实验研究[J].中华中医药学刊,2007,25(10):2133-2135.
- [9] 毛丽君,赵金垣,徐希娴.急性丙烯酰胺中毒的临床特点[J].工业卫生与职业病,2017,43(1):58-60.

- 脑部CT相关性分析[J].中华内科杂志,2014,53(1):55-56.
- [7] 赵金垣.临床职业病学[M].3版.北京:北京大学医学出版社,2017:39-49.
- [8] 罗伟良,王立志,李博生.1,2-二氯乙烷中毒性脑白质病7例报告[J].中国神经精神疾病杂志,2011,37(4):197-200.
- [9] 齐莹,石磊,高岚岳,等.1,2-二氯乙烷染毒对小鼠脑组织氨基酸类神经递质的影响[J].中国工业医学杂志,2010,23(6):439-441.
- [10] 齐莹,石磊,高岚岳,等.亚急性1,2-二氯乙烷染毒对小鼠行为及脑神经递质含量的影响[J].中华劳动卫生职业病杂志,2011,29(6):413-416.