

简单分成轻、中、重三级，以利于指导治疗和估计预后。

1. 轻度意识障碍 可包括意识模糊、嗜睡状态和朦胧状态。这组意识障碍往往起病较急、持续时间较短、思维内容变化不太大、情感色彩较突出，如果给予及时处理，可望在较短时间内恢复正常。

2. 中度意识障碍 可包括混浊状态或精神错乱状态、谵妄状态。这组意识障碍程度较深、持续时间较长、思维内容有明显变化，但症状的波动性较明显，

不同病人表现固然不相同，同一病人在不同时间内表现也可以明显不同。病情的转归可移行为轻度意识障碍，也可加重陷入昏迷状态。要采用合适的处理措施使意识障碍不再进一步恶化是重要的步骤。

3. 重度意识障碍 包括昏睡状态或浅昏迷状态、昏迷状态、深昏迷状态和木僵状态。这是严重的意识障碍，往往由于中毒过重或迁延时间过长未得到合适的处理所致。积极抢救以争取良好的预后是当务之急。

职业性中毒性周围神经病 病理及发病机制

中国预防医学科学院劳动卫生职业病研究所 何凤生

在中毒性神经系统疾病中，中毒性周围神经病为常见的病种；在周围神经病中，药物及工业毒物引起的中毒是常见的病因。近20年来，由于神经生物学技术的发展，周围神经活检的推广，以及动物中毒模型的建立，对中毒性周围神经病的病理及发病机制进行了深入的研究，已取得了较大的进展。

周围神经系统包括神经根、神经干（脊神经及除视神经以外的颅神经）、感觉神经节、植物神经节及神经末梢。除三叉神经第1、2支和听神经为感觉神经外，其余周围神经皆为混合神经，包含运动、感觉及植物神经纤维三个部分（图1）。其运动神经元位于脑干或脊髓前角。

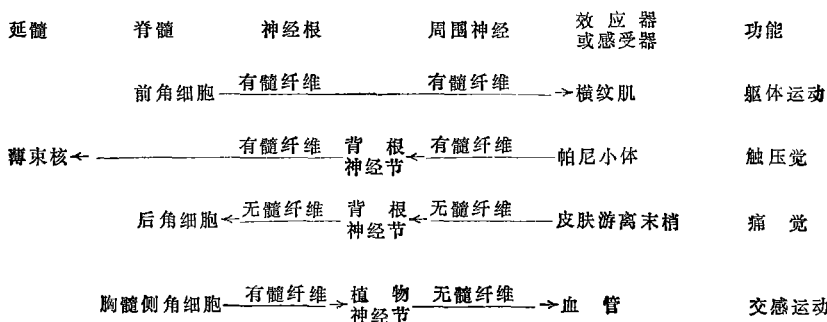


图1 周围神经系统示意图

周围神经组织由神经元及神经纤维所组成。与中枢神经组织学的区别，在于支持细胞的不同，后者的支持细胞为少突胶质细胞，而周围神经的支持细胞为雪旺氏细胞 (Schwann cell)。中枢神经一般不能再生，而周围神经具有再生能力。

正常的周围神经的感觉及运动神经元，其细胞核位于细胞中央。胞浆中的尼氏小体系由粗面内质网上

附着游离核糖体所形成。胞浆内还有神经微丝与神经微管等结构，随神经元最长的突起（轴突）延伸至远端，形成轴浆中的“胞浆通道”，与轴浆运输关系密切。

神经纤维可分有髓纤维及无髓纤维两种。由雪旺氏细胞紧密包绕单根轴索形成同心圆般的分层结构（髓鞘），即为有髓纤维。每个雪旺细胞形成一个节段

的髓鞘，两个节段髓鞘的间断处为郎氏结。髓鞘具有绝缘性强和导电性低的特点，使神经冲动由一个郎氏结跳跃传导至下一个郎氏结，与神经的传导速度有关。无髓纤维的轴索外面则没有髓鞘，直接被雪旺细胞所包绕；一个雪旺细胞可包绕数根无髓纤维。在每根神经纤维的外面，由称为神经内膜的结缔组织包绕。包绕着一束神经纤维的结缔组织称为神经束膜，有血-神经屏障的作用。毒物穿透血-神经屏障，即可损害上述周围神经组织的各个结构。

一、中毒性周围神经病的病理改变

1. 周围神经的变性，有下列三种类型。

(1) 华勒氏变性(Wallerian degeneration)

是各种病变包括中毒造成神经纤维中断，轴索失去连续性后，远侧段纤维发生变性的形式。神经轴索中断的远侧端于36~96小时后肿胀、断裂，髓鞘亦断裂成卵圆体。第3天后，巨噬细胞开始吞噬破碎的髓鞘。近侧段纤维从中断部分开始变性破坏发展到第一个郎氏结。神经细胞则呈轴索反应，表现为核偏居一侧，细胞中央近核的尼氏小体消失。运动神经纤维中断后，肌肉出现神经源性肌萎缩。

(2) 轴索变性(Axonal degeneration) 早期轴索内大量神经微丝聚集，或出现增多变性的线粒体，或表现为轴浆内结构溶解，而髓鞘相对完整。晚期可进入华勒氏变性。

(3) 节段性脱髓鞘 (Segmental degeneration) 因雪旺细胞受损，同一节段的髓鞘发生变性，常先见郎氏结旁髓鞘收缩，而后整个节段髓鞘丢失，轴索亦可发生继发性的变化。

2. 周围神经的再生：神经纤维遭受破坏时，一般于24小时后即由近侧段轴索末端或其侧面发生轴索芽，此时雪旺氏细胞增生并排列成柱状。如雪旺氏细胞的基底膜保持完整，则新生的轴索芽即沿其神经膜管纵行方向伸向远端，长入终末器，而后逐渐被雪旺细胞包绕形成髓鞘，新生的有髓纤维的髓鞘往往较薄，结间节段较短，传导速度亦不及正常者快。

二、根据细胞靶部位的周围神经毒物分类

近年来，由于神经病理技术的进展，利用神经毒物建立中毒性神经病的模型，可了解到多种中毒神经病的早期病变或原发靶部位。根据病变靶部位，对周围神经毒物可进行以下分类(表1)。

从表1可知，中枢-周围远端型轴索病是中毒性神经病中最主要的类型，其中早期病变又多以轴索内大量神经微丝聚集为特点。

表1 按照细胞靶部位对周围神经毒物的分类

细胞靶部位	神经毒物
神经元病	
细胞浆	甲基汞
细胞核	阿霉素
轴索病	
近端轴索	β, β 亚氨基二丙腈(动物)
远端轴索	
1. 中枢性	氯磺喹啉
2. 中枢-周围性	
(1) 微丝聚集性	二硫化碳、丙烯酸酯、正己烷、甲基正丁基酮、氯丙烯、氧化乙烯(环氧乙烷)
(2) 管囊聚集性	有机磷(如磷酸三邻甲苯酯)、异烟肼
髓鞘病	雪旺氏细胞 六氯酚、铅(?)、乙胺碘呋酮

三、中毒性神经病的发病机理

1. 中枢-周围性远端型轴索病 (Central-peripheral distal axonopathy) 其轴索变性病理损害呈多灶性分布，但以前角细胞轴索的远端和背根神经节轴索中枢支的远端病变最重，如图2所示。

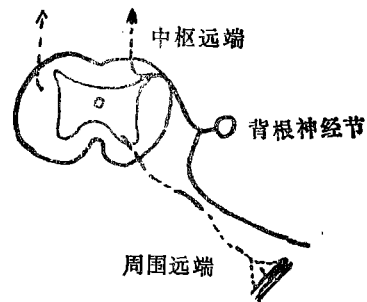


图2 中枢-周围性远端型轴索病的病变分布示意图

中枢-周围性远端型轴索病发病机制有两个学说：

(1) 以Cavanagh为代表的学说，认为病变原发在神经元。因为神经元对毒物最敏感，发生代谢障碍后，不能供应轴索远端的营养，致神经变性发生于最长纤维最远端的轴索，而后逐渐向胞体方向发展，称为“逆向死亡”(dying back)现象。

(2) 另一学说以Spencer为代表，认为这类中毒性神经病的原发病变在轴索。因为轴索的病变远比神经细胞的病变严重，在中毒后发生轴索变性的同时，还可见到轴索的再生，也说明神经细胞没有明显

受损。加之因轴索的病变最早出现而伴存的髓鞘尚可保持相对完整，故认为轴索为其靶部位，并称之为轴索病(axonopathy)。Spencer等观察到，这些中毒性神经病的病变并非最先出现在最长纤维的远端，而是以较粗的纤维较早出现变性；病变并非逆向发展，

而是呈多灶性分布。因而认为，中枢-周围性远端型轴索病很可能是轴索的某些与能量生成有关的酶或维持轴浆运输的酶，如磷酸果糖激酶、甘油醛磷酸脱氢酶等，受毒物抑制，造成轴浆运输障碍，远端轴索因此病变较重，见图3。

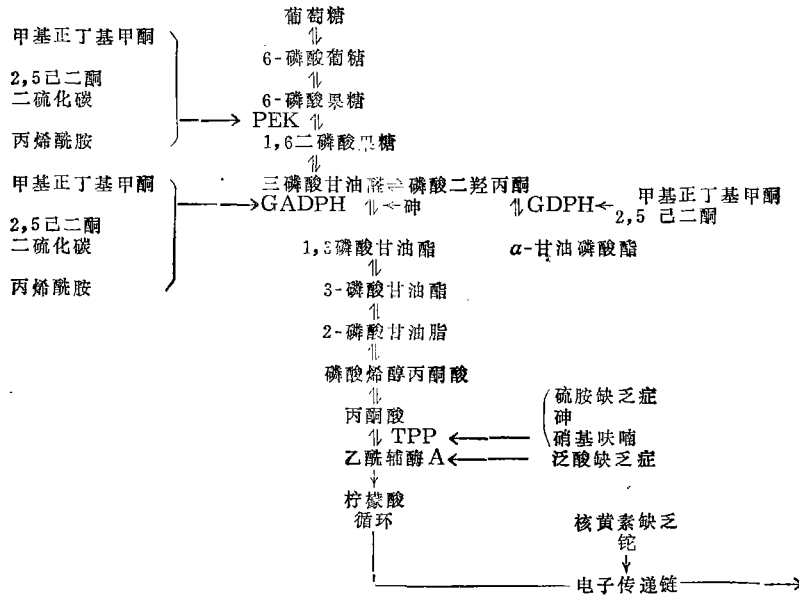


图3 神经毒物及维生素缺乏引起的远端轴索病能量生成途径中的靶部位

PEK——磷酸果糖激酶 GADPH——甘油醛磷酸脱氢酶 GDPH——α-甘油磷酸脱氢酶 TPP——硫胺素磷酸酯(为一辅酶)。

2. 有机磷中毒迟发性神经病

有机磷化合物中有若干品种如磷酸邻三甲苯酯(TOCP)、丙胺氟磷(mipafos)、溴苯磷(leptophos)、敌百虫(trichlorphos)及敌敌畏(DDVP)等，在引起急性中毒后，经6~20天的潜伏期，可产生与胆碱酯酶抑制无关的迟发的神经毒性，引起感觉运动型多发性神经病。其发病机制经Johnson等研究，认为是神经组织中的神经毒性酯酶(Neurotoxic esterase NTE)〔现称为神经病靶酯酶(Neuropathy target esterase NTE)〕被有机磷的磷酸化作用抑制后又发生“老化”所致。Aboll-Donia认为，具有迟发神经毒性的有机磷化合物，其分子上的R取代基具有疏水性，能吸附在这种酯酶的蛋白活性中心旁的疏水区上，累积计量达到阈水平时，即可显示神经毒性，这段经历的时间即构成其迟发神经毒性的潜伏期。

四、中毒性神经病的病理与临床的关系

1. 病理类型。轴索变性与节段性脱髓鞘，是中毒性神经病中最主要的病理类型。这两种类型由于病理上的不同，也导致临床表现与电生理改变的差异，

两种类型的区别见表2。

2. 病变部位：由于周围神经大多兼有感觉、运动和植物神经的混合神经，常同时受累，故以感觉运动型多发性神经病为最常见的临床类型。但因有些神经毒物对周围神经的损害具有不同的选择性，所以在临床表现上也存在差异。例如，丙烯酰胺中毒性神经病以肢体远端的帕氏小体和肌梭内螺旋神经末梢受累最早，因此音叉振动觉及跟腱反射的早期消失为其临床特征。又如氯丙烯中毒性神经病时，肢体远端痛触觉障碍明显，而位置觉往往保存完好；二甲基氨基丙腈中毒时，选择性损害支配膀胱的神经，致尿潴留为其突出的临床症状。铊中毒时不仅损害四肢的运动功能，而且也可累及颅神经的运动纤维，产生睑下垂、复视和面肌麻痹等体征。

3. 神经变性发展的速度：大多数职业性中毒性神经病是在接触毒物一定时间后方才发生，其周围神经的变性呈渐进性，因此起病隐袭，多表现为肢体远端感觉及运动功能逐渐减退，或伴植物神经功能障碍。但急性铊中毒或急性砷中毒及有机磷中毒后的迟

表2 周围神经病的轴索变性型与节段性脱髓鞘型的比较

轴索变性型	节段性脱髓鞘型
1. 定义: 轴索原发性损害。	1. 雪旺氏细胞选择性损害。
2. 病理: 早期轴索内神经微丝聚集或呈管囊状物聚集, 或见线粒体增多变性, 或见神经微丝及微管溶解, 而髓鞘相对完整。 后期轴索及髓鞘均瓦解断裂成卵圆体, 并被巨噬细胞吞噬(华勒氏变性)。	2. 早期郎氏结旁髓鞘回缩、脱失, 而轴索相对完整。 后期整个节段髓鞘脱失, 病变以郎氏结为界, 轴索内神经微管及神经微丝锐减。
3. 临床: 感觉及运动功能障碍出现较慢。	3. 运动功能迅速出现。
4. 恢复: 轴索可以再生, 恢复慢。	4. 髓鞘可重新形成, 恢复快。
5. 电生理: 肌电图可见正锐波或纤颤波, 小力收缩时运动单位时限延长, 多相电位增多, 大力收缩时呈混合相或单纯相, 但神经传导速度变化不显著	5. 肌电图可正常。 神经传导速度显著减慢。
6. 肌萎缩: 可以出现	6. 肌萎缩不明显。

发性神经病, 神经变性急剧发展, 患者多感肢端疼痛显著, 痛觉过敏, 肌电图常见较多的自发性失神经电

位, 腓肠肌常有压痛。

临床神经精神药物

北京协和医院 李舜伟

一、抗癫痫药物

癫痫是一种急性、突发性、一过性和复发性的脑功能紊乱, 常伴有脑电活动的异常。在一般人口中, 终身患病率为4.4% (1983年全国六城市调查资料), 发病率为0.35% (年), 与欧美国家依次为2~7%与0.17~1.0%相似, 癫痫的原因很复杂, 但病因不明的约占89%。

根据1981年国际会议, 癫痫分为: ①全身性发作, 包括大发作、小发作、肌阵挛发作和癫痫连续状态; ②部分性发作, 包括简单部分性发作(无意识障碍), 复杂部分性发作(有意识障碍)和部分性发作转为继发性全身发作; ③一侧性发作; ④不能分类的发作。我科1980年统计, 大发作占58.5%, 肌阵挛17.5%, 婴儿痉挛14.2%, 精神运动性发作18.6%, 小发作4.3%。1983年全国六城市调查, 全身惊厥发作占81%, 小发作4.8%, 精神运动性发作2.8%。

抗癫痫药的药效动力学(pharmacodynamics)基本上有两种类型, 一种是使细胞膜稳定, 如苯妥英钠类; 另一种是加强GABA的中枢抑制作用, 如安定和巴比妥类。

至于药物的药代动力学(pharmacokinetics)则各种药物不尽相同。一般地说, 药物的吸收取决于该药的脂溶性和pH值。吸收后, 绝大多数与血浆蛋白

相结合, 游离的部分可作测定, 且为药物活性的指标。大多数药物在肝的线粒体进行分解代谢, 有些药物的代谢产物具有活性, 使半减期大为延长。一般均由肾排泄, 或为原形, 或为代谢产物。目前血药浓度测定和对药物血浆半减期的了解是指导癫痫治疗的重要步骤。

应用抗癫痫药的原则: ①首选药物必须与癫痫类型相适应; ②药物必须速效、毒副作用小, ③价格低廉; ④治疗越早开始越好; ⑤单一治疗优于合并治疗, 但控制不满意者例外; ⑥用药过程中最好有血浆药物浓度监测; ⑦减量或停药要慎重, 原则上在最后一次大发作后2年内无发作者才能考虑; ⑧遇有可能引起发作的因素, 如月经期、情绪激动后、失眠等可临时酌情增加剂量。

常用抗癫痫药物有9种。

1. 苯巴比妥 主治全身性和部分性发作。口服后1~6小时血浆浓度达峰值, 半减期50~170小时。血浆蛋白结合率50%, 血浆浓度在10~30μg/ml时有效, >40μg/ml可能中毒。剂量: 成人2mg/kg/天, 儿童4mg/kg/天。最严重的副作用为固定性皮炎和剥脱性皮炎。

2. 苯妥英钠 主治全身性和部分性发作。口服后2~12小时达血浆峰值, 半减期12~120小时。血浆