

## · 综 述 ·

## 急性甲醇中毒研究进展

中国预防医学科学院劳动卫生与职业病研究所 黄金祥 周安寿

急性甲醇中毒病情凶险。目前职业性中毒较为罕见,生活性中毒则较多见<sup>[1~10]</sup>,其中大多数为饮用掺有甲醇的酒所致。近十多年来,甲醇中毒的毒理学和临床研究借助于检查手段提高取得一定进展。现简介如下:

### 一、代谢和中毒机理

(一) 代谢<sup>[11]</sup> 甲醇可经呼吸道、消化道和皮肤吸收。进入胃肠道的吸收高峰时间在30~60分钟<sup>[12]</sup>。经皮吸收量可达 $0.192\text{mg}/\text{cm}^2/\text{min}$ <sup>[13]</sup>。吸收后的甲醇迅速分布到机体组织内,肝、肾和胃肠道中的含量最高,眼玻璃体和视神经的含量也较高,脑、肌肉和脂肪组织中较低。甲醇在人体中主要经肝脏代谢。肝内醇脱氢酶将甲醇氧化成甲醛,然后在甲醛脱氢酶作用下很快氧化成甲酸,甲酸经依赖叶酸盐的途径氧化成二氧化碳和水。甲醇在体内的氧化比乙醇慢,排出半减期较长。轻度和重度中毒时,血液中甲醇的半减期分别为10~20小时和24~30小时。90%~95%的甲醇经代谢后排出体外,2%~5%以原形经肾脏由尿中排出,经肺排出量与进入途径有关。

(二) 中毒机理<sup>[11]</sup> 甲醇的毒性与其代谢产物甲醛和甲酸的蓄积量有关。以前曾认为毒性作用主要为甲醛所致。近期研究表明,甲醛很快代谢成甲酸,急性中毒引起的代谢性酸中毒和眼部损害主要与甲酸含量相关。分别给猴甲酸盐与甲醇后,产生的中毒表现相同<sup>[14~17]</sup>,在人体甲醇中毒临床观察中也得到印证<sup>[18~21]</sup>。甲酸盐可通过抑制细胞色素氧化酶引起轴浆流障碍,导致中毒性视神经病变。在严重中毒晚期,由于甲酸盐诱导的线粒体呼吸抑制和组织缺氧,可产生乳酸盐。此外,甲醇氧化可使细胞内 $\text{NAD}/\text{NADH}^+$ 比例下降,促进厌氧微生物的糖酵解,并产生乳酸。因此,严重中毒时,体内碳酸氢钠减少尚与乳酸产生有一定关系<sup>[22、23]</sup>。在大鼠等非灵长类动物中,甲酸盐代谢迅速,体内无明显蓄积;而在灵长类猴和人体中甲酸蓄积量往往较多,故甲醇对不同种系动物的毒性作用差异较大。因乙醇与醇脱氢酶的结合力大于甲醇,同时接触乙醇可使甲醇中毒的潜伏期延长,症状不明显。但中毒前长期接触乙醇(如嗜

酒者),可造成体内叶酸盐缺乏,影响甲酸代谢。目前认为,甲醇的毒性除与接触量有关外,还与是否同时接触乙醇及体内叶酸盐含量有关。后两个因素可部分解释甲醇毒性的个体差异<sup>[12]</sup>。

### 二、病理

早年多数文献认为,眼部原发损害部位以视网膜神经节细胞为主。近年实验研究<sup>[15~17]</sup>和临床病理观察<sup>[24、25]</sup>表明,原发损害部位在视神经而不是视网膜节细胞,主要为后极部视乳头以及筛板后区的神经纤维受损。人体尸检可见<sup>[25~29]</sup>脑水肿,小脑扁桃体疝;双侧豆状核的出血、坏死性软化灶;豆状核区的出血破裂可进入侧脑室,脑干可有继发性出血;半卵圆中心白质广泛病变,但很少或不累及皮质下U纤维。镜检见大脑皮层、海马和基底节神经元急性缺血性改变;大脑皮层、海马和丘脑神经细胞及小脑浦金野细胞呈伊红色,并有巨噬细胞浸润;大脑半球髓鞘广泛破坏,仅皮质下髓鞘仍保存;白质中心深处轴索变性呈串珠状,但未断裂;毛细血管壁内皮增生。此外,肝、肾、胰等脏器亦可见到非特异性的病理改变。

### 三、临床表现

近年报道的病例几乎全是口服中毒者。摄入甲醇后40分钟至72小时出现症状,潜伏期通常在12~24小时。如同时摄入乙醇,症状出现迟缓。初始症状不明显,不能排除中毒的严重性。临床上以中枢神经系统和眼部损害的表现为主,恶心、呕吐和上腹部疼痛等胃肠道症状也较多见。口服中毒者并发急性胰腺炎的比例较高,早年报道的病例中2/3有血清淀粉酶增高<sup>[11]</sup>。少数可伴有心、肝、肾病变,表现为心电图示S-T段和T波改变、室性期前收缩,甚至心跳骤停<sup>[24、26、29]</sup>,肝氨基转移酶短暂升高和急性肾功能衰竭等<sup>[11]</sup>。严重的酸中毒患者可出现呼吸困难、Kussmaul呼吸及难治性的全身症状。吸入高浓度甲醇对结膜和上呼吸道有刺激作用。

中枢神经系统症状表现为头痛、眩晕、无力、嗜睡和意识混浊等,但很少产生乙醇中毒时那种欣快感。重者出现昏迷和癫痫样抽搐。少数严重口服中毒

患者在急性期或恢复期可有锥体外系损害的症状或持久的帕金森综合征<sup>[27,29,32]</sup>。有的可有发音和吞咽困难及锥体束症状<sup>[6,28]</sup>。Scrimgeour等报道<sup>[9]</sup>,在第一批误服甲醇(82%)和异丙醇(18%)中毒病人中,4例失明患者出现假性球麻痹和痴呆。

眼部最初表现为眼前黑影,白视,闪光感,视力模糊,眼球疼痛,羞明,幻视等。重者视力急剧下降,甚至失明<sup>[2,3,7~9,11]</sup>。眼科检查可见瞳孔扩大和固定,对光反射减弱或消失。少数作者报道瞳孔缩小<sup>[25,29]</sup>。在视力减退的同时,多数病人眼底可观察到视乳头充血,持续1~7天;在视乳头充血约6~24小时后,其边缘及邻近视网膜可见到白色条纹状水肿,沿着视网膜血管区分布<sup>[17]</sup>。有时可延伸至黄斑区,并可见视网膜静脉充盈。有的还同时有小片状视网膜出血<sup>[31~33]</sup>。视乳头充血和视网膜水肿是最早期的眼底所见。有些病例双眼受损程度不一,主要与视神经损害部位有关。如果损害中央部(乳头黄斑区),则视力减退明显;如果仅损害中央部以外的纤维,则视力减退可不明显。视神经损害严重者,1~2个月左右可出现原发性视神经萎缩的眼底表现。视野典型的早期改变是致密的旁中心暗点或中心暗点<sup>[32,34]</sup>。周边视野缩小多见于中毒晚期。此外,尚可见到纤维束缺损及生理盲点扩大。Humperdinck、Tyson<sup>[31]</sup>和 Ingemansson<sup>[33]</sup>各报道甲醇中毒引起色觉障碍1例。后者观察的1例在1年后色觉仍未完全恢复,而视力、视野及眼底改变均已恢复正常。

总之,急性甲醇中毒典型的临床过程为:先有中枢神经系统抑制,随后出现酸中毒,眼部损害和进行性脑实质损伤。口服中毒者可有较明显消化道症状,吸入中毒者可出现呼吸道刺激症状。

#### 四、实验室检查

国外严重甲醇中毒的实验室检查一般包括:血液甲醇、乙醇和甲酸测定;血气分析;血液电解质及阴离子和重量克分子渗透压差测定;血清淀粉酶测定;血、尿常规;心、脑、肝、肾功能检查等。

1. 甲醇、乙醇和甲酸测定<sup>[21]</sup> 发达国家已列入必检项目,并强调要在治疗前后多次测定,有助于明确诊断和指导治疗。正常人血液中甲醇 $<0.0156$  mmol/L (0.05mg/dl)。血液甲醇 $<6.24$  mmol/L (20mg/dl)时,通常不出现明显症状; $>6.24$  mmol/L时,可有中枢神经系统症状; $>31.2$  mmol/L (100mg/dl)时,出现眼部症状;未经治疗死亡患者的浓度往往在 $46.8\sim62.4$  mmol/L (150~200mg/dl)。由于采血时间不同,个体差异以及受同时摄入

乙醇的影响,上述剂量-效应关系仅供诊断时参考。因甲醇毒性主要与代谢产物甲酸有关,故血液甲醇浓度不能作为判断预后的可靠指标。个别病人血液甲醇达 $85.2$  mmol/L (273mg/dl)仍无明显症状。乙醇测定主要用于鉴别诊断和治疗。血液甲酸 $>4.34$  mmol/L (20mg/dl)时,多有眼损害和代谢性酸中毒<sup>[35]</sup>。尿中甲醇和甲酸测定主要用于接触工人的生物监测<sup>[36]</sup>,亦可作为中毒诊断的参考指标。

2. 血气分析和血浆碳酸氢盐测定 中毒临床表现及病死率与代谢性酸中毒程度相关<sup>[10,11,24,37]</sup>。在有条件单位最好测定动脉血pH和进行血气分析。血清碳酸氢盐 $<18$  mmol/L (13meq/L)时,血液甲酸大多 $>15.6$  mmol/L (50mg/dl)。

3. 阴离子和重量克分子渗透压差(anion and osmolal gaps)<sup>[11,12,38]</sup> 甲醇中毒时差增高。一般1dl血液中每增加1mg甲醇,则重量克分子渗透压差约增加 $0.34$  mosm (千分之重量克分子渗透压浓度)。当血液甲醇为 $15.6$  mmol/L时,则差可增加 $17$  mosm/kg H<sub>2</sub>O。在做鉴别诊断时应注意乙醇、异丙醇、乙二醇、三聚乙醛和水杨酸盐等其它化学物亦可引起上述两差增高。

4. 其它化验 严重中毒时,白细胞和红细胞平均容积增高<sup>[10]</sup>,后者系中毒引起红细胞增大所致。个别患者可出现肌红蛋白尿,血肌酐升高<sup>[11]</sup>。

5. 电子计算机体层摄影(CT),已成为诊断急性甲醇中毒性脑病的重要手段,对散发病例特别有用,并可帮助判断病情和预后。严重中毒者CT检查可见白质和基底节密度减低,与病理所见相符<sup>[23]</sup>。豆状核对称性的密度减低<sup>[12,27~29]</sup>,提示为豆状核梗塞软化病变,最早可在病后3天出现<sup>[25]</sup>。

#### 五、诊断

根据接触史、临床表现和实验室检查,一般不作出急性中毒的诊断。眼部损害和酸中毒为较特异的临床表现<sup>[31]</sup>。Becker指出<sup>[12]</sup>,有视力模糊的主诉、意识相对清楚的患者,如实验室检查发现有酸中毒并伴有阴离子和重量克分子渗透压差增高,则强有力支持甲醇中毒的诊断。对病因不明的昏迷并发酸中毒患者,在排除糖尿病等后,应及时进行脑CT检查和血液甲醇测定,如CT示豆状核已对称性密度减低,血液甲醇增高,则提示为重度甲醇中毒。因甲醇引起视力减退的同时,多有眼底和(或)视野的改变,所以只有将患者主诉和眼科检查(瞳孔、眼底和视野)结果综合分析,才能作出较准确的判断。

需要进行鉴别诊断的疾病<sup>[11,12]</sup>有急性乙二醇

中毒、急性氯甲烷中毒、霍乱、肉毒中毒、糖尿病酮症酸中毒、胰腺炎、脑膜炎、脑肿瘤和蛛网膜下腔出血等。在甲醇中毒早期，易误诊为上感、神经衰弱或急性胃肠炎等。此外，尚要与饮酒过度者产生的症状相鉴别。

## 六、治疗

治疗必须及时。文献强调<sup>[12]</sup>，在高度怀疑甲醇中毒时，即使实验室结果尚未报告，也应立即进行抢救。具体措施如下：

(一) 清除已吸收的甲醇，促进排出 中毒患者应迅速脱离现场，脱去污染的衣服。口服中毒病人，视病情采用引吐、催吐或洗胃。血液或腹膜透析可同时清除体内已吸收的甲醇及其代谢产物，血液透析疗效为腹膜透析8倍以上。透析疗法的指征为：(1) 血液甲醇 $>15.6\text{mmol/L}$ 或甲酸 $>4.34\text{mmol/L}$ ；(2) 严重酸中毒不能被碱性药物很快纠正；(3) 视觉损害；(4) 肾功能衰竭。当血液甲醇 $<7.8\text{mmol/L}$ ( $25\text{mg/dl}$ )时，可停止透析。

### (二) 解毒剂<sup>[11]</sup>

1. 乙醇 国外已普遍应用，尤以静脉滴入疗效可靠。一般将乙醇混溶于5%GS中，配成10%浓度静滴。为抑制甲醇的代谢，血液中乙醇浓度宜维持在 $21.7\sim 32.6\text{mmol/L}$ ( $100\sim 150\text{mg/dl}$ )。在使用中，要经常测定血液乙醇浓度，及时调整剂量和进入速度。在同时进行透析时，乙醇用量宜适当增加。乙醇治疗指征为：(1) 血液甲醇 $>6.24\text{mmol/L}$ ；(2) 口服甲醇量达 $0.4\text{ml/kg}$ 体重；(3) 酸中毒；(4) 考虑需血液透析患者。血液甲醇降至 $6.24\text{mmol/L}$ 以下，可终止应用乙醇。在无条件进行透析时，乙醇治疗需维持几天。

2. 叶酸类 叶酸盐为促进甲酸氧化成二氧化碳，减少体内甲酸蓄积的重要辅助因子。有人建议用叶酸或甲酰四氢叶酸治疗甲醇中毒，并认为对体内可能有叶酸盐缺乏的嗜酒者更为重要。叶酸用法为 $50\text{mg}$ ，静脉注射，每4小时一次，连用几天。

3. 4-甲基吡唑(4MP) 4MP可抑制醇脱氢酶，从而阻止甲醇代谢成甲酸。一般摄入4MP $20\text{mg/kg}$ 体重后，体内24小时无甲酸盐形成。

叶酸类和4MP的疗效均在猴的实验研究中证实，迄今尚未用于临床。

(三) 纠正酸中毒 根据血气分析或二氧化碳结合力测定及临床表现，及早给予碳酸氢钠溶液。

### (四) 支持和对症治疗

1. 严密观察呼吸和循环功能，保持呼吸道通

畅。危重病人床旁应置有呼吸器，以备突发呼吸骤停时用。

2. 有意识模糊、朦胧状态或嗜睡等轻度意识障碍者可给予纳洛酮；有癫痫样发作者不宜用安定，可用苯妥英钠。

3. 积极防治脑水肿。

4. 注意水与电解质平衡。

5. 适当增加营养，补充多种维生素。

## 七、预后<sup>[11]</sup>

心动过缓、休克、持久昏迷、癫痫发作、无尿、难治性酸中毒、瞳孔扩大并且对光反应消失等为预后不良的先兆。死亡常与酸中毒的严重性密切相关。死因主要为突发呼吸停止。少数重度中毒患者急性期后可遗留持久的帕金森综合征。严重眼部损害者，即使给予及时合理治疗，仍有1/4左右可遗留视力障碍，少数失明。

## 参 考 文 献

1. 庞文范. 甲醇中毒性视神经萎缩一例报告. 中华眼科杂志 1980;16(4):367~368.
2. 廖成德等. 甲醇急性中毒调查(附80例临床分析). 重庆医药 1986;15(4):17~18.
3. 王昭维等. 急性甲醇中毒致视神经萎缩四例报告. 职业医学 1986;13(3):26~28.
4. 贺自力. 急性甲醇中毒致双眼失明. 实用眼科杂志 1987;5(8):601~502.
5. 李锦林. 甲醇中毒致视力障碍. 实用眼科杂志 1987;5(11):696~697.
6. 朱晓. 甲醇中毒性视神经病变1例. 中华眼科杂志 1988;24(2):86~87.
7. 鹤伺卓. メチルアルコール中毒. 救急医学 1979;3(10):1209~1214.
8. Naraqi S, et al. An outbreak of acute methyl alcohol intoxication. Aust N. Z J Med 1979;9(1):65~68.
9. Scrimgeour EM, et al. Outbreak of methanol and isopropanol poisoning in New Britain, Papua New Guinea. Med J Aust 1980;2:36~38.
10. Swartz RD, et al. Epidemic, methanol; poisoning: Clinical and biochemical analysis of a recent episode. Medicine 1981;60(5):373~382.
11. Ellenhorn MJ, et al (eds). Medical Toxicology: Diagnosis and Treatment of Human Poisoning. New York, Elsevier. 1988; 801~805.
12. Becker CE. Acute methanol poisoning- "The

- blind drunk". West J Med 1981; 135 (2):122~128.
13. Dutkiewicz B, et al. Skin absorption and per os administration of methanol in men. Int Arch Occup Environ Health. 1980; 47 (1): 81~88.
  14. NIH. Use of folate analogus in treatment of methyl alcohol toxic reaction is studied. JAMA 1979; 242: 1961~1962.
  15. Baumbach GL, et al. Methyl alcohol poisoning IV. alterations of the morphological findings of the retina and optic nerve. Arch Ophthalmol 1977; 95(10), 1859~1865.
  16. Martin-Amat G, et al. Methanol poisoning; Ocular toxicity produced by formate. Toxicol Appl Pharmacol 1978; 45: 201~208.
  17. Hayreh MMS, et al. Ocular toxicity of methanol; an experimental study. In Merigan WH. et al (eds) Neurotoxicity of the Visual System. New York; Raven Press. 1980: 35~53.
  18. McMartin KE, et al. Methanol poisoning in human subjects; Role for formic acid accumulation in the metabolic acidosis. Am J Med 1980; 68: 414~418.
  19. Sejersted OM, et al. Methanol poisoning. Lancet 1981; 2: 1426.
  20. Sejersted OM, et al. Formate concentrations in plasma from patients poisoned with methanol. Acta Med Scand 1983; 213: 105~110.
  21. Shahangian S, et al. Formate concentrations in a case of methanol poisoning, Clin chem 1984; 30: 1413~1414.
  22. Smith SR, et al. Combined formate and lactate acidosis in methanol poisoning. Lancet 1981; 2: 1295~1296.
  23. Shahangian S, et al. Formic and lactic acidosis in a fatal case of methanol intoxication. Clin Chem 1983; 32 (2): 395~397.
  24. Sharp JA, et al. Methanol optic neuropathy; a histopathological study. Neurology 1982; 32: 1093~1100.
  25. Naeser P. Optic nerve involvement in a case of methanol poisoning. Brit J Ophthalmol 1988; 72: 778~781.
  26. Gonda A, et al. Hemodialysis for methanol intoxication. Am J Med 1978; 64: 749~751.
  27. McLean DR, et al. Methanol poisoning; a clinical and pathological study. Ann Neurol 1980; 8 (2): 161~167.
  28. Aquilonius SM, et al. Computerized tomography in severe methanol intoxication. Br Med J 1978; 2 (6142): 929~930.
  29. Oliveras LC, et al. Parkinsonian syndrome after methanol intoxication. Eur Neurol 1983; 22: 405~409.
  30. Guggenheim MA, et al. Motor dysfunction as a permanent complication of methanol ingestion. Arch Neurol 1971; 24: 550~554.
  31. NIOSH. Criteria for a recommended standard ... occupational exposure to methyl alcohol. Washington D. C; HEW Publication No. (NIOSH) 76~148. U.S. Government Printing office, 1976.
  32. Dethlefs R, et al. Ocular manifestations and complications of acute methyl alcohol intoxication Med J Aust 1978; 2 (4): 483~485.
  33. Ingemansson S-O. Clinical observations on ten cases of methanol poisoning with particular reference to ocular manifestations. Acta Ophthalmol 1984; 62(1): 15~24.
  34. Vaughan D, et al. General Ophthalmology. 9th ed California; Los altos, 1980; 240~241.
  35. Osterloh JD, et al. Serum formate concentrations in methanol intoxication as a criterion for hemodialysis. Ann Intern Med 1986; 104: 200~203.
  36. Ferry DG, et al. Methanol monitoring. Comparison of urinary methanol concentration with formic acid excretion rate as a measure of occupational exposure. Int Arch Occup Environ Health 1980; 47(2): 155~163.
  37. Jacobsen D, et al. Studies on methanol poisoning Acta Med Scand 1982; 212(1): 5~10.
  38. Jacobsen D, et al. Anion and osmolal gaps in the diagnosis of methanol and ethylene glycol poisoning Acta Med Scand 1982; 212(1): 17~20.