

•临床病理讨论•

职业性急性甲醇中毒

全国职业性急性中毒防治学习班

病史摘要

(上海市劳动卫生职业病防治研究所提供)

陈某, 女性, 37岁, 已婚。某厂瓶套车间工人, 因头晕、视物模糊、气急4天, 于1960年5月14日急诊入院。

患者从事瓶套生产工作, 自1960年5月8日起该厂以甲醇代替乙醇作溶剂。车间通风不良, 防护条件差, 加料不密闭, 致使大量甲醇蒸气逸出。患者于5月11日上午出现头晕, 头痛, 嗜睡等, 对症治疗无效, 且逐渐出现步态蹒跚、视物模糊、复视、气急、烦躁不安、舌部麻木及呕吐等, 于5月14日转来我所。既往健康, 无传染病史, 家族史无特殊。同车间80余名工人中, 自5月11日起, 有37名工人先后发生同类疾病, 但程度轻重不一。

体检: T 37.8°C, P96次/分, R24次/分, Bp 19.95/11.97kPa(150/90mmHg), 半昏迷, 烦躁不安, 呼吸急促, 双目直视, 瞳孔直径双侧均3mm, 对光反应存在, 咽无充血。颈软, 甲状腺无肿大, 心肺无异常。腹平软, 无压痛, 肝上界右第五肋间, 肋下2cm, 质中等, 无压痛, 脾未扪及。膝反射亢进, 病理反射未引出。化验室检查: 血Hb 140g/L(14g%), RBC $4.25 \times 10^{12}/L$ (425万/mm³), WBC $23.7 \times 10^9/L$ (23700/mm³), P 91%, L9%, 肝功能TTT 12u, TFT(++), CCF(++) , EnTT 9.2u, SALT(SGPT)94u, SAST(SGOT)88u, 白球蛋白、非蛋白氮及肌酐正常。血清钾 5.42 mmol/L (21.2 mg%)。尿常规阴性, 尿丙酮弱阳性, 二氧化碳结合力22.4容积%, 血清淀粉酶 32u。心电图I_{s-T}段下降, T波倒置。眼底检查仅见双侧视神经乳头较红, 无明显水肿, 视网膜无水肿及渗出。住院经过: 入院后立即给予吸氧, 乳酸钠静滴, 氢化考的松 75mg肌注, 及抗生素、中药等治疗。5月14日上午8时尿失禁, 出现Kussmaul呼吸, BP 22.61/15.96 kPa(170/120mmHg), 给放血 120ml, 输血 160ml, 下午1时30分有低声呻吟, 阵发性强直性抽搐, 以上肢及颈部为甚。给予对症治疗后控制。下午4时能辨认其女儿, 但吐字不清。15日下午6时起呼吸加深, 烦躁加

重, 出现尿潴留, 给留置导尿。16日零时50分突然抽搐发作, 瞳孔缩小, 对光反应减弱, 角膜反射消失, 以后进入深昏迷。下午4时30分呼吸深而慢, 用辅助呼吸器, 旋即自动呼吸停止, 血压逐渐下降, 瞳孔散大, 对光反应消失, 于17日零时30分心跳停止而死亡。

讨论

刘日兰医师(广西区职业病防治研究所代表第一组):

本病例有明确的高浓度甲醇接触史, 同工种者群体发病, 在一定的潜伏期后发病, 进展迅速。出现意识障碍, 血压升高, 阵发性抽搐和Kussmaul呼吸, CO结合力下降, 肝功能异常等。根据以上分析符合职业性急性甲醇中毒, 中毒性脑病, 代谢性酸中毒的诊断。本例体温略升高, 血白细胞明显升高, 应考虑合并感染可能。下列疾病可排除: (1) 肝性脑病: 本例无肝炎史或肝硬化腹水。(2) 尿毒症昏迷: 本例尿常规正常, 肾功能正常, 无肾炎史。(3) 糖尿病酮症: 本例无血糖明显增高及尿酮体强阳性现象。甲醇中毒目前尚无特效解毒剂, 本例经吸氧, 纠正酸中毒, 糖皮质激素, 换血等治疗, 病情虽一度有所好转, 但未能控制脑病的进展而死亡。

陶庭芬医师(上海市劳动卫生职业病防治研究所代表第二组):

同意以上诊断, 本病例抢救的关键在于: (1) 纠正酸中毒, 应早期应用足够剂量的碱性药物, 常用碳酸氢钠。(2) 由于受当时和历史条件限制及防治中毒性脑水肿认识经验的不足, 治疗措施不够有力, 如糖皮质激素剂量偏少, 按目前观点剂量可增加3~5倍; 对严重中毒患者未采用透析方法, 放血量太少, 起不到作用等。(3) 乙醇治疗, 国外报道: 乙醇可作为甲醇的竞争抑制剂, 在体内夺取醇脱氢酶, 抑制甲醇在体内氧化。但对此尚有不同意见。

吕孔福医师(南京市职业病防治所代表第三组):

从患者视物模糊, 步态蹒跚, 复视来看, 甲醇对神经系统侵害是较广的, 造成中毒性脑病, 大脑皮层、视神经、小脑受累较明显, 最终体征表现小脑扁桃体疝。关于治疗国内外介绍注射碳酸铵, 以与甲醇的代谢产物甲醛结合形成低毒的乌洛托品。本例心、肝有

不同程度损害,可能是甲醇中毒间接影响。由于颅内压增高,缺血,缺氧,致脑血流灌注量减少而致代偿性血压升高。

李伦(吉林省防病中心劳动卫生研究所代表第四组):

同意前面诊断。甲醇在眼中含量较高,本例视神经炎征象不明显,原因尚难探讨。

病理解剖结果

(上海市劳动卫生职业病防治研究所提供)

中年,女尸,身高157cm,发育正常,营养中等,全身皮肤无异常,双侧角膜略混浊,瞳孔等圆直径4mm,耳鼻无异常分泌物,口唇轻度紫绀。主要病变位于中枢神经系统,视网膜及心、肺、肝、肾等。脑:外观大脑两半球对称,顶叶脑回变宽,脑沟变浅,以中央前后回最明显。脑膜血管轻度淤血扩张。镜检见大脑皮质的神经细胞轻度肿胀、变性,胞浆内尼氏小体消失。神经胶质细胞轻度增生。血管周围间隙明显扩大,部分血管周围的脑组织有脱髓鞘病变和软化灶形成。内囊、中脑、桥脑和延髓的病变与大脑皮质基本相同。小脑的浦金野细胞多见,胞浆内尼氏小体消失,部分神经细胞坏死消失,颗粒层内细胞大多已崩解消失,形成形态不规则,组织结构极疏松的区带。齿状核和白质的改变与脑皮质相同。脊髓:灰质内个别神经细胞变性,白质结构疏松,部分区域有水肿和脱髓鞘改变。视网膜:镜检发现各层次的结构紊乱,神经细胞数目明显减少,残存细胞核浓缩现象广泛,部分核已溶解消失。其中节细胞层变性坏死最明显。内核层和外核层也呈类似改变,内网层和外网层结构疏松,纤维排列凌乱。外核层外侧有少量水肿液积聚,网膜小血管淤血扩张。视神经周围水肿,本身未见明显异常。心脏:左右心室轻度扩张。镜检发现心肌纤维轻度变性,心肌间隙明显水肿,有少许单核细胞和淋巴细胞浸润。肺脏:两肺质地极疏松,呈海绵状,两肺下叶有局灶性瘀血实变,部分肺组织沉水试验阳性。镜检发现部分肺组织明显水肿。肺泡壁毛细血管瘀血扩张。肝:肝组织结构模糊,肝细胞轻度脂肪变性,肝血窦轻度瘀血扩张。肾:肾盂粘膜有轻度瘀血,肾曲管上皮明显肿胀,部分已坏死脱落。脾:脾窦瘀血扩张,脾小动脉管壁玻璃样变。

病理诊断: 1. 急性甲醇中毒引起大脑、小脑、脑干脊髓等充血水肿,神经已变性坏死,局灶性脱髓鞘和软化灶形成,神经胶质轻度增生。视网膜神经细胞广泛变性坏死。肝细胞脂肪变,肾小管上皮变性坏死。 2. 局灶性肺气肿,瘀血水肿和局灶性肺炎。

3. 心肌纤维轻度变性,间质水肿。 4. 脾淤血,脾小动脉玻璃样变。

死亡原因,呼吸循环衰竭(以中枢性为主)。

讨 论

马瑾瑜、蔡杰医师(上海医科大学病理解剖教研室):

本例尸检主要发现为中枢神经系统病变累及范围广泛。从大脑、小脑、脑干脊髓等,视网膜和一些重要实质性脏器的变性坏死也很明显,结合临床有确切的甲醇接触史,急性甲醇中毒的诊断可以确定。

本例的某些临床表现,根据病理所见作如下讨论。

1. 高血压:最高达22.61/15.96kPa(170/120mmHg),有两种可能,①原发性高血压,脾小动脉玻璃样变是一个迹象,但难以解释如此严重的一过性高血压;②脑水肿引起颅内高压,可引起代偿性血压升高,这和病理发现较符合。

2. 中性白细胞增高,病理检查仅发现肺部有早期小叶肺炎的变化,考虑是应激反应,而不是感染引起。

3. 呼吸衰竭:临床上有呼吸节律变化,病理因素,(1)外周因素:肺气肿较明显,局灶性充血水肿和炎症较轻微,似不足以引起衰竭,特别是肺气肿程度和年龄不相符,也无过去病史记载,考虑是人工呼吸器造成。(2)中枢因素:尸解发现有明显脑水肿,和神经已变性坏死,伴有脱髓鞘变和小灶性软化,特别是延髓也有类似变化,所以中枢性呼吸衰竭可能性大。

4. 循环衰竭:尸解发现心肌纤维变性,心肌间质水肿,这可能和中毒缺氧有关,而肝、脾、肺、肾有瘀血和含铁血黄素沉积,说明是较长期瘀血,并非是临终前呼吸停止而造成的继发变化。

5. 死因:呼吸衰竭(中枢性为主)。

6. 对治疗措施的商榷:呼吸器应用时需控制通气程度,防止发生人为的肺气肿病变。

徐德隆医师(瑞金医院神经科):

1. 根据病史,治疗经过,化验结果等本例诊断无异议。

2. 根据当时条件治疗是适宜的,及时的,从脑水肿出发激素剂量可加大。

3. 甲醇经醇脱氢酶的作用转变成甲醛和甲酸,两者毒性大于甲醇。治疗上可用乙醇和甲基吡唑。体内醇脱氢酶对前者亲和力较大,后者能抑制醇脱氢酶对醇类的代谢,使甲醇不能代谢为甲醛和甲酸,从而防

止酸中毒和中枢神经系统（包括视网膜和视神经）受损。

秦芝久医师（华山医院神经科）：

从病史描述看，本例由于甲醇中毒性脑病引起死亡。甲醇对神经系统损害可见：（1）致脑组织血循环功能障碍如血管充血、出血，脑膜和蛛网膜瘀点状出血，特别多见于三脑室区域，四脑室底部；（2）小脑皮质细胞有缺血性坏死；（3）壳核两侧对称性坏死伴囊肿形成，CT检查可见壳核软化灶；（4）皮质下白质特别在额部有坏死性囊肿形成。甲醇对神经细胞有直接的毒作用。镜下可见神经细胞肿胀，尼氏体消失，或神经细胞固缩、变性，在大脑皮质的第三层及其深部和视丘的内侧柱，外侧膝状体，中央灰质区，脊髓前角细胞，均有神经细胞肿胀染色质溶解；

（5）视网膜节细胞减少，视神经轴突消失。以上脑部损害是因毒物引起脑部缺氧缺血致脑水肿和中毒性脑病，其损害一般自皮质向下扩散。本病例的临床表现，最先出现头晕，视物模糊，由于甲醇在眼房水和玻璃体内含量高，经醇脱氢酶的作用，转化成甲醛，抑制视网膜的氧化不断酸化过程引起视网膜和视神经病变，所以视力障碍较早出现。继之颅内压增高如复视，呕吐，烦躁不安，步态蹒跚。皮质受损时强直性抽搐，发展到脑干时出现阵挛性抽搐，瞳孔缩小，呼吸急促，昏迷。本例虽有颅内压增高症，但眼底检查无视乳头水肿。正如在甲醇急性中毒性实验动物中，经3~4天眼底检查尚无水腫可见。故眼底水肿的发生可能需较长时间。本例病理所见为大脑及小脑皮质神经细胞肿胀，染色体溶解，亦有神经细胞固缩变，脑实质血管充血，视网膜节细胞变性具有毒物引起脑水肿的病变特征。结合临床有大量甲醇吸入史，早期视物模糊，颅内压增高征，以及自皮层向下扩散的体征。死亡原因为甲醇急性中毒性脑病引起的中枢衰竭。

周安寿、黄金祥医师书面发言（中国预防医学科学院劳动卫生与职业病研究所）：

该病例中毒死亡至今已近30年，这段时间甲醇中毒的研究取得一些进展，这些资料对我们讨论会有裨益。（1）甲醇的毒性与其代谢产物在体内的蓄积量有关。早年认为甲醛是产生毒性作用的主要代谢产物。后来研究表明，甲醛很快代谢成甲酸，急性中毒引起的临床症状主要与体内的甲酸含量有关。限于当

时条件，本例没有测定血液中甲醇和甲酸浓度，对及早明确诊断和预后判断带来一定难度。（2）文献报道，长期饮酒者可造成体内叶酸盐缺乏，影响甲酸代谢。本例初始症状并不严重，但以后病情迅速恶化而死亡，不能排除既往接触乙醇的作用。（3）近年实验研究和临床病理观察表明，眼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。本例有视物模糊症状，眼底检查可见双侧视神经乳头较红，但死后12小时尸检主要见视网膜病变，可能系死后的病理变化或未进行髓鞘染色检查。（4）临床和病理资料均示有脑水肿和脑实质广泛病变，如患者存活，CT检查有可能发现豆状核区基底减低改变。（5）血液透析是抢救甲醇中毒最有效的治疗，国外已积累不少经验，并提出透析指征，可供我们参考。在无条件进行透析的医疗单位，可应用证实确有疗效的乙醇治疗，但一定要同时进行血液浓度监测，掌握乙醇剂量及进入速度，使血浓度维持在 $21.7\sim 32.6\text{mmol/L}$ （ $100\sim 150\text{mg/dl}$ ）。酸中毒多主张用碳酸氢钠。此外，叶酸和4-甲基吡唑已在猴的实验研究中发现有效，前者可加速甲酸氧化，后者可抑制醇脱氢酶，从而阻止甲醇代谢成甲酸。

任引津医师（上海市第六人民医院职业病科）：

讨论本病例是因为：①职业性急性甲醇中毒较为罕见；②从本病探讨诊、治上的差误。本例是由于呼吸道吸入甲醇蒸气的亚急性中毒，故起病缓慢，首先出现头晕、头痛，口苦等。而早期视力减退尚不明显，患者初次就诊即明确由于接触甲醇后起病，但主诊医师和内科书本中口服甲醇急性中毒的临床表现进行对照后，即不考虑患者有中毒可能，而造成误诊。中毒于侵入途径、剂量（包括时间函数）不同，而临床表现（尤其是早期）也有较大差异。这是今后值得重视的问题。

本例在治疗上未及时应用透析疗法，是十分遗憾的。因为这是病因学治疗，患者当时尚未进入深昏迷，如能及时清除体内毒物，可能有较好疗效。至于对症、支持治疗，随着医学科学进步，已有较多进展。例如用放血疗法是当时治疗急性中毒常用方法，实际上是无实际意义的。至于高压氧治疗，糖皮质激素用量及脱水剂等，在60年代后积累很多经验，不再赘述。