

• 综 述 •

铅对神经行为的毒作用

上海医科大学劳动卫生教研室(200032) 时圣利 (综述) 陈自强 (审校)

神经系统对铅的毒作用极为敏感。铅对神经系统可产生早期的持续影响。关于铅的神经行为毒性,国内外已有大量报道,但其毒作用机制仍不十分清楚。本文就近几年来国内外有关铅的神经行为毒性的文献作一综述。

1 铅的神经毒性

职业铅接触非常广泛。目前急性铅中毒已较少见,大量的是因接触低浓度铅而致的亚临床病变。已发现暴露于过去认为是安全浓度水平的无机铅,行为测试有明显的变化,提示中枢神经系统已发生不可逆改变^[1]。越来越多的证据表明,中枢神经系统功能的完整性实质上在低水平铅接触时就已经遭到损害^[2]。铅接触对机体行为功能影响较广泛。据报道,铅对接触者的视觉记忆、听觉记忆、视感知功能、注意力、空间位置识别及手部精细操作运动均有极显著的影响^[3]。并引起焦虑、抑郁等情感改变。Lalien-thal等报道,铅致损伤与多重选择反应测试得分呈负相关^[4]。已发现,铅对人与动物神经毒性影响最相似的是复杂的行为过程,如识别与学习^[5]。接触铅的工人在心理运动速度、运动强度及词语记忆等方面与对照有明显不同^[6]。有人认为在中枢神经系统中受铅损害最严重的是那些依赖视觉、智力及运动协调的功能^[10]。虽然Gullion等认为由于方法学上缺乏一致性,因而很难归纳出全面的关于低剂量铅对机体神经行为损害的情况^[7],但无疑铅对机体学习记忆、运动反应能力、情感及本体感受系统等方面均有广泛的影响。

动物实验发现,铅接触可明显地影响VEPS(视觉诱发电位),即使在血铅约为 $1.92\mu\text{mol/L}$ 时,就可引起VEPS振幅变小,潜伏期变长^[4]。

周围神经系统对铅也极为敏感,在血铅低于 $2.88\mu\text{mol/L}$ 时,神经传导速度(NCV)已明显下降,且NCV与血铅关系密切^[8]。病理改变基本分为轴突变性与阶段性脱髓鞘两种^[9]。周围神经系统中运动神经轴突是铅的主要靶组织。有人发现尺骨神经中运动神经慢纤维是外周神经索中对铅最敏感的^[10]。

由于发育中的机体神经组织对铅蓄积所致毒性较

为敏感,且血脑屏障未发育完善,故发育中的神经系统更易于受铅损害,且症状也较重。儿童中毒易累及脑部引起中毒性脑病^[11]。其起病缓慢,常无特征性,严重时可出现昏迷。症状依次为倦睡、兴奋、呕吐、肠胃不适、共济失调、呆滞和疲乏等。

据报道,当母亲或脐带中血铅达到略低于约 $0.48\mu\text{mol/L}$ (这是一般人群常见的铅接触水平)时,胎儿的早期神经行为发育就遭到了影响^[2]。研究表明,小学生的神经行为功能与其牙质铅水平呈负相关关系,且11年后重新检查发现,儿童期持续接触较高浓度的铅与青年期的中枢神经功能低下有关^[12]。常见的改变有智商下降、学习困难、空间综合力下降、运动失调、易冲动、注意力不集中、侵袭力增加及多动等。A. bhattacharya等报道,高的血铅可影响儿童的前庭/或本体感受系统的功能或联系^[13]。

2 铅神经行为毒性的作用机理

铅对神经系统的毒作用机理较为复杂,涉及到以下几方面。

2.1 对神经元离子代谢的影响

铅可影响细胞内离子的正常流动,干扰细胞膜对钙离子的摄取和释放,使细胞膜导电性发生改变。 Pb^{2+} 竞争性地阻滞线粒体对 Ca^{++} 的摄取机制,最后导致线粒体钙离子摄取降低,线粒体钙离子流失,铅还能增加神经元从内质网中动员 Ca^{++} ^[14],因而引起神经元内 Ca^{++} 浓度升高。由于 Ca^{++} 是神经元内重要的调质,钙离子调节能力的下降导致对神经分泌及信息传递调节能力的明显降低,从而引起一系列生化过程的变化,而神经元内 Ca^{++} 浓度的升高似乎是各种原因所致神经元死亡的共同过程^[16]。

2.2 对酶的影响

铅可取代钙离子并干扰质膜上的钙离子依赖ATP酶,铅还抑制与膜有关的两种重要的酶,即三磷酸腺苷酶和腺嘌呤环化酶。已知低浓度铅取代钙激活线粒体 Ca^{++} -ATP酶,而在高浓度时则与 Ca^{++} -ATP酶上的-SH基结合而抑制该酶的活性,铅还影响酪氨酸酶、羟基酶等多种酶的活性^[15]。铅导致线粒体能量代谢下降,由于神经元所需能量高,因而易于受损

甚至死亡。铅还影响神经元蛋白质合成^[16]。

2.3 对神经递质的影响

铅对神经递质的释放、摄取、贮存等的影响在其短期及长期神经行为毒性中十分重要。据报道,低浓度铅使第二信使物质在无钙离子时仍激活蛋白激酶,蛋白激酶则通过使蛋白质磷酸化,一方面影响突触中神经递质的释放,另一方面通过磷酸化产物作用于神经元的细胞核而改变其基因表达。因而铅致神经系统长期改变既有在神经末梢中对生化过程的作用,又包括对核功能的影响^[16]。研究表明,蛋白激酶对铅的敏感性似乎有如下顺序:蛋白激酶C>钙调素-蛋白激酶>cAMP蛋白激酶,其中蛋白激酶C既对铅特别敏感又与基因调节表达有关并调节细胞的增殖和分化,因而特别引人注意^[16]。神经元内第二信使物质在有钙离子时激活蛋白激酶C,后者继而使蛋白质磷酸化,可能通过增加去极化时钙离子进入而使神经递质释放增加。当血铅浓度为 $0.24\sim 0.48\mu\text{mol/L}$ 时,细胞内铅浓度可达到 10^{-10}M ,此时铅可代替钙离子作用于蛋白激酶C而激活许多生化过程。例如:增加神经递质的释放,导致神经元兴奋阈升高或降低,递质释放调节能力下降,进而导致神经行为损害。铅还可代替钙与钙调素结合后激活神经末梢中一种特殊的蛋白激酶,后者使 synapsin (一种在突触囊泡中高浓度的蛋白质)磷酸化,使突触囊泡在去极化时释放更多的神经递质,也可打乱神经递质释放的控制,导致神经网络运转迟钝。另一种蛋白激酶是由cAMP激活的,激活后也可引起蛋白质磷酸化。铅可阻断磷酸化过程,阻止cAMP的形成,且铅通过钙调素激活降解cAMP的酶,导致cAMP浓度降低,因而此时铅可阻断synapsin的磷酸化,也干扰了递质释放调节机制^[16]。在神经元水平的研究表明,铅接触可改变神经递质从突触前神经末梢的释放,改变突触前递质释放的方式,降低乙酰胆碱、 γ -氨基丁酸(GABA)的释放,增加去甲肾上腺素、多巴胺的释出,减少多巴胺、胆碱及甘氨酸的摄取。目前认为多巴胺、GABA对铅最敏感,因为铅对人体多巴胺、GABA及谷氨酸盐50%抑制浓度为 10^{-6}M ,且铅接触引起的功能改变也与多巴胺在中枢的功能相符^[14]。铅接触导致去甲肾上腺素(NE)和多巴胺浓度改变,尿中多巴胺、5-羟色胺(5-HT)及NE的代谢物含量明显升高。铅吸收产生的卟啉代谢产物ALA可通过血脑屏障进入脑组织对GABA产生竞争性抑制作用^[18]。

2.4 铅对神经系统的作用部位

Mcintosh 等指出,中脑和间脑为铅在中枢神经

系统中主要的靶器官^[15]。Norton 认为铅的选择性损害部位为皮层4、5区及胼胝体、视交叉、内囊等部位^[19]。形态学观测发现海马齿状颗粒细胞轴树发育异常,且临床上的易怒、多动、攻击等综合征正是海马功能紊乱的普遍特征,因而海马可能是低浓度铅接触首先受损的部位^[14]。造成区域性易感性的原因还不太清楚,可能与铅吸收的程度和时期、铅分布不均匀以及各种蛋白激酶的不同分布有关^[14]。

不同程度的铅接触可对神经系统产生不同的影响。低水平铅接触可改变脑部的微环境,干扰正常发育过程^[16],造成微小的轴树突构造缺陷及神经组织附属的细胞支架组织缺陷。铅并通过对蛋白激酶的延长激活导致不正确的跨膜信息传递及神经元分化缺陷^[16],从而引起神经行为改变^[14]。而高水平铅接触导致血脑屏障功能丧失,产生严重的脑损伤,因为铅易于在脑组织内皮细胞中积累,铅对蛋白激酶C的作用也会影响血脑屏障的发育。急性铅中毒时,铅离子可能通过钙离子通道摄取入未成熟的内皮细胞中,造成线粒体能量代谢损害及细胞内钙离子动员,并使脑细胞胞浆中蛋白质沉淀,引起炎症反应而导致内皮细胞和脑细胞坏死。

3 参考文献

- 1 Annau Z. Behavioral toxicology and risk assessment. *Neurotoxicol Teratol* 1990;12(5):547
- 2 Hammond PB. Lead exposure in early life: health consequences. *Rev Environ Contam Toxicol* 1990; 115:91
- 3 沈金鑫,等. 职业性铅接触对机体行为功能影响的研究. *劳动医学*1991;8(4).
- 4 H.Lilienthal, et al. Effects of lead on neurophysiological and performance measures: animal and human data. *Environ Health Perspect* Nov 1990;21~25.
- 5 Davis JM, et al. The comparative developmental neurotoxicity of lead in humans and animals. *Neurotoxicol Teratol* May-Jun 1990; 12(3):215
- 6 Pasternak G, et al. Cross sectional neurotoxicology study of lead exposed cohort. *J Toxicol Clin Toxicol* 1989;27(1~2):37
- 7 Ehle AI, et al. Neuropsychological effect of lead in occupationally exposed workers: a critical review. *Crit Rev Toxicol* 1990;20(4).

- 237
- 8 Petuam RD. Review of toxicology of inorganic lead. Amer Ind Hyg Assoc J 1986;47:700
 - 9 陈自强, 等. 职业铅接触者周围神经传导速度研究. 中华劳动卫生职业病杂志1983;1:202
 - 10 P.J. Landrigan. Current issues in the epidemiology and toxicology of occupational exposure to lead. Environ Health Perspect 1990;vol 89: 61
 - 11 Hertz HM, et al. Lead poisoning and the blood brain barrier. Acta Neurol Scand 1983; 63:286
 - 12 Needleman HL, et al. The long-term effects of exposure to low doses of lead in childhood. an 11 year follow-up report. N Engl J Med Jan 11 1990;83:88
 - 13 A. Bhattacharya, et al. Lead effects on postural balance of children. Environ Health Perspect 1990;vol. 89:35
 - 14 Verity MA. Comparative observations on inorganic and organic lead neurotoxicity. Environ Health Perspect Nov 1990;89:43
 - 15 McIntosh MJ, et al. Action of lead on neurotransmission in rats Xeno biotica Jan 1989; 19(1):101
 - 16 G.W. Goldstein. Lead poisoning and brain cell fundtion. Environ Health Perspect 1990; vol. 89: 91
 - 17 Bressler JP, et al. Mechanisms of lead neurotoxicity. Biochem Pharma col. Feb 15 1991; 41(4):479
 - 18 薛汉麟, 等. 铅及其化合物的毒性. 《化学物质毒性全书》p113-129
 - 19 Norton S. Toxicology of Central Nervous System In: Toxicology 2nd. ed. New York: Macmillian Publishing. co. INC. 1980;179-250
 - 20 丁训斌, 等. 铅接触者单胺类神经生化改变. 中国药理学与毒理学杂志1990; 4(4):297

口服农药三唑酮急性中毒5例报告

盐城市第一人民医院急诊内科(224000) 陈 平

三唑酮, 又名百理通和粉锈宁, 国内由江苏建湖县农药厂首家生产, 用于防治小麦白粉病, 是一种低毒杀菌剂, 国内文献中未见三唑酮中毒报告, 现报告5例如下。

5例均为女性, 年龄最小16岁, 最大48岁, 平均为32岁。口服20%三唑酮乳油100~150ml, 约15至30分钟后出现程度不等的头晕、恶心、呕吐和腹痛, 腹痛为持续性隐痛, 阵发性加剧, 以脐周为重。1~3小时后均出现精神症状, 包括激动、兴奋、胡言乱语或不理睬人、做一些奇异的动作等。查体: 5例体温、脉搏、呼吸、血压均在正常范围内, 颈软。双肺呼吸音清晰, 未闻及干、湿性罗音, 心律齐, 各瓣膜区未闻及病理性杂音。腹软, 肝、脾肋下均未及, 脐周

轻压痛。颅神经检查未发现异常。血、尿、便常规和心电图等检查均在正常范围。经常规洗胃、导泻、利尿、补液以及对症治疗, 6~9天后痊愈出院。

讨论

三唑酮是一种高效、低毒、低残留、持效期长、内吸性强的三唑类杀菌剂。20%三唑酮乳油其溶剂为甲苯和二甲苯的混合物, 此混合物对中枢神经系统有一定的抑制作用。20%三唑酮乳油对人体志愿者和兔皮肤有短暂的轻度刺激作用, 对雄性小鼠急性经口LD₅₀为1530mg/kg。三唑酮在动物体内代谢较快, 无明显的蓄积作用, 口服后会引引起头晕、恶心、呕吐、激动等。中毒机理不明, 中毒后无特殊的解毒药物。

欢迎订阅《中国工业医学杂志》

《中国工业医学杂志》是中华预防医学会主办的国家级学术性刊物。本刊以党的“预防为主”的卫生工作方针为指导思想, 及时反映我国劳动卫生职业病领域的科研成果, 交流工作经验, 提高职业病防治工作者的业务水平, 促进我国劳动卫生职业防、治、研事业的发展。1994年起本刊由季刊改为双月刊, 每期定价2.00元, 全年12.00元。邮发代号8—215。因故未能在邮局订读者, 可直接与本刊编辑部联系, 邮局、银行汇款均可。

《中国工业医学杂志》编辑部