

14例急性四乙基铅中毒临床分析

Clinical analysis on 14 cases of acute tetraethyl lead poisoning

朱钧, 郝凤桐

ZHU Jun HAO Fengtong

(首都医科大学北京朝阳医院职业病与中毒医学科, 北京 100020)

摘要: 总结 14例急性四乙基铅 (TEL) 中毒患者临床表现特点及救治过程。急性 TEL中毒比较少见, 临床上以神经精神症状为主要表现, 由于没有特效解毒剂, 及早识别急性四乙基铅中毒性精神障碍及脑病, 并及时给予对症支持治疗是救治成功的关键。

关键词: 四乙基铅; 中毒性精神障碍; 中毒性脑病

中图分类号: R595.2 O627.42 **文献标识码:** B

文章编号: 1002-221X(2011)03-0181-02

四乙基铅 (tetraethyl lead TEL) 曾作为燃料汽油的防爆剂广泛使用, 可提高汽油的辛烷值。因其具有较高神经毒性, 屡屡造成生产人员中毒及环境污染, 近年来已逐渐禁止将 TEL用作汽油添加剂, 故急性中毒比较少见。2009年 4月, 某民营企业使用含 TEL的废渣从事铅回收, 导致 14名工人发生不同程度急性中毒。由于该病具有一定的潜伏期, 早期缺乏特异性表现, 以精神症状为主, 较易误诊为神经精神科疾病; 部分病人逐步出现“中毒性脑病”, 给临床救治带来困难。现将本科收治的 14例急性四乙基铅中毒病例进行总结分析, 报告如下。

1 临床资料和暴露剂量评估

1.1 中毒经过

2009年 4月 11日, 某企业工人从含 TEL的废渣中回收铅, 废渣由铁桶包装, 成膏状, 表层可见油状液态物质。先将膏状矿渣摊于地面, 掺入粘土和铁粉, 混合后手工揉成圆团, 加入炉中加温提取金属铅。采用露天作业, 工作场所配备有防毒面具和橡胶手套, 同工种 30余人。操作 2d后, 部分工人开始出现头晕、恶心、无力、纳差等症状, 且渐加重。至 4月 15日, 共有 14人出现不同程度精神症状, 并陆续来到我院就医。

1.2 暴露剂量评估

中毒发生后, 有关部门对现场空气采样检测, 工作现场 TEL浓度 2.371 mg/m^3 (国家职业卫生标准, 短时接触容许浓度 0.06 mg/m^3 , 时间加权平均容许浓度 0.02 mg/m^3)。14例患者急查尿铅, 其中 9名患者尿铅增高, 范围在 $0.287 \sim 8.454 \text{ mg/L}$ 之间 (正常参考值 $< 0.07 \text{ mg/L}$)。

1.3 一般资料

14例患者均为男性, 年龄最小 30岁, 最大 64岁, 平均 46.64岁; 中毒发生前均从事建筑装饰、务农等非固定工作。

1.4 临床表现

14例患者间断性吸入 TEL 1~2d, 首先表现轻度上呼吸道黏膜刺激症状, 均有不同程度刺眼、畏光、轻度呛咳, 同时伴有神经衰弱症候群, 失眠焦虑 9例, 头疼头晕多语 8例, 烦躁、易激动、情绪不稳 5例; 消化道症状, 恶心、腹痛 4例。3d后病情逐渐加重, 8例患者出现语言不连贯、表情淡漠、情绪激动、幻听幻视、不自主活动增多、躁动。其中 3例较重, 有不同程度意识障碍, 1例表现为嗜睡、间断性抽搐、肌张力增高; 2例昏迷伴躁狂、谵妄, 严重时出现阵发性癫痫样发作, 肌张力持续增高, 表现双上肢僵直、双手抓狂, 双下肢乱踢乱蹬, 猛然自我翻身、下地, 向病房外跑, 口中不停地大喊大叫, 不自主唠叨, 言谈内容怪诞、明显无逻辑性。

1.5 实验室检查

血常规, 9例白细胞高于 $10.0 \times 10^9/\text{L}$ ($10.0 \times 10^9/\text{L} \sim 13.4 \times 10^9/\text{L}$); 中性粒细胞百分比增高。尿常规, 3例白细胞阳性, 4例尿蛋白阳性, 1例红细胞 (++++)。心电图, 8例 ST-T不同程度异常, 表现 S-T段抬高、压低, T波低平, 个别倒置, 未见病理性 Q波出现; 7例窦性心动过速 ($100 \sim 130$ 次/ min), 1例窦性心动过缓 (50 次/ min), 7例窦性心律不齐, 3例偶发早搏, 3例 QT延长, 3例房室传导阻滞。心肌酶谱显示, 3例心肌肌钙蛋白 I (正常参考值 $0.00 \sim 0.05 \text{ ng/ml}$)增高, $0.09 \sim 2.37 \text{ ng/ml}$; 5例 CK-MB $4.38 \sim 5.67 \text{ U/L}$ (正常参考值 $0.0 \sim 3.69 \text{ U/L}$), 11例 AST $79 \sim 570 \text{ U/L}$, 9例 ALT $63 \sim 478 \text{ U/L}$, 7例 LDH $104 \sim 590 \text{ U/L}$ (正常参考值 $85 \sim 250 \text{ U/L}$), 10例 α -HBD $99 \sim 489 \text{ U/L}$ (正常参考值 $72 \sim 182 \text{ U/L}$)。头颅核磁 (MRI), 2例危重者显示双侧脑室周围白质见片状、云絮状, 有长 T₁、长 T₂异常信号影, 揭示白质脱髓鞘改变。

1.6 诊断

根据从事废渣回收铅的职业史、临床表现和现场空气监测资料, 依据《职业性急性四乙基铅中毒诊断标准》(GBZ36-2002) 诊断接触反应 4例、轻度中毒 6例、重度中毒 4例。

1.7 治疗及转归

入院后, 立即制定救治方案。首先重点积极控制精神症状, 如失眠、焦虑、情绪激动、谵妄、癫痫样狂躁状态。治

收稿日期: 2010-12-02 修回日期: 2011-02-14

作者简介: 朱钧 (1965-) 男, 副主任医师, 从事职业病与中毒临床工作。

疗措施以口服奥氮平为主, 一般使用剂量是 5~10 mg/d 谵妄状态, 狂躁明显者, 可适当增大剂量, 早 5 mg 晚 5~10 mg 但总量小于 20 mg/d 如果病情控制欠佳, 可追加氟哌啶醇 5 mg 肌内注射, 日总量小于 20 mg 有失眠、入睡困难者, 睡前氯硝安定 2 mg 肌内注射, 日总量小于 6 mg 其次加强护理, 积极给予保护性约束, 预防自伤及伤人事件。其他维生素 B₁、B₆、B₁₂ 肌内注射治疗及静脉滴注胞二磷胆碱, 暂不推荐使用脱水剂、皮质激素及驱铅治疗。对于阵发性癫痫样狂躁发作伴呼吸抑制者, 慎用抗精神障碍药物, 同时加强保护重要脏器功能、防治肺部感染、纠正水电解质紊乱及酸碱失衡等对症支持治疗。2 例重度中毒者, 住院第 1 天和第 4 天, 出现持续加重呼吸抑制, 立即建立人工气道并给予机械通气支持。最终, 14 例患者, 4 例留观 3~7 d 后痊愈出院; 8 例经 3~7 d 积极治疗后, 症状缓解出院; 2 例分别于住院第 9 天和第 21 天死亡。

2 讨论

TEL 是一种具有高度脂溶性的强神经毒性化合物。在肝微粒中脱烷炔后, 形成三乙基铅, 与脑组织有较高的亲和力, 它能够抑制大脑中线粒体葡萄糖的代谢, 减少高能磷酸键形成, 增加氧耗量和乳酸。大脑病变部位主要在边缘系统和额皮质, 造成神经元丧失、白质海绵状变化及脱髓鞘病变。能阻滞多巴胺、 γ 氨基丁酸、谷氨酸吸收, 激活多巴胺能, 诱导精神障碍^[1]。出现中毒性脑病时, 若不能及时有效地控制, 往往会因兴奋过度导致中枢神经功能衰竭而死亡。

急性 TEL 中毒有一定的潜伏期, 多数在接触后数小时或数天, 长者可达数周发病, 而早期仅有轻度非特异性神经精神症状, 如不详细询问病史, 非常容易漏诊和误诊, 以致延误治疗时机。14 例患者潜伏期为 12~72 h 首发症状以失眠、焦虑、头痛、头晕等为主, 缺乏特异性。潜伏期过后, 才出现严重精神障碍, 部分患者曾到当地卫生院就诊, 由于主诉为无特异性神经精神症状, 常被接诊医师忽略。随后, 出现多语、躁狂、癫痫样抽搐、昏迷等中毒性精神障碍及脑病症状, 才意识到群发性中毒可能性, 已错过早期控制精神障碍的“最佳治疗时间窗”。因此, 对于近期内出现睡眠障碍、易兴奋、焦虑、昏迷、癫痫样发作, 除外中枢神经系统感染、精神病、急性有机溶剂中毒外, 一定要重视环境接触史调查。由于目前四乙基铅的生产使用有限, 接触机会一般局限于使用或清理四乙基铅废旧容器胶管、非法生产乙基液及四乙基铅废渣回收加工等行业, 因此, 详尽系统的环境暴露史调查尤为重要。本组经过环境暴露史调查, 结合临床表现, 基本能够达到早期确诊的目的。

急性 TEL 中毒救治的关键是早期控制中毒性精神障碍。我们首选奥氮平, 因其属于噻吨类并苯二氮䓬类衍生物, 是

非典型多受体作用抗精神病药物, 对多巴胺、5 羟色胺、胆碱能、组织胺、肾上腺素等多种受体系统有亲和力, 明显拮抗作用^[2], 是目前国际上推荐的抗精神分裂药物。其治疗精神分裂症的有效血药浓度低限为 10 μ g/L, 一般推荐剂量 10~20 μ g/L, 平均清除半衰期 33 h 参考上述用法, 适用于中毒性精神障碍治疗。个别症状控制不满意者, 按每日 5 mg 增加剂量, 剂量调整的间隔时间不少于 24 h 或给予其他抗精神障碍药品氟哌啶醇, 5 mg 肌内注射或持续 24 h 静脉泵入丙泊酚、苯巴比妥, 加强治疗效果。有呼吸功能障碍患者, 使用奥氮平应慎重, 本组 2 例使用奥氮平等抗精神障碍药物后, 出现呼吸抑制, 及时建立人工气道并给予机械通气支持。

2 例重症患者经抗精神障碍治疗后, 1 例躁动、胡言乱语、狂躁不安、幻听及幻视, 病情基本缓解, 尚能够和家人进行聊天, 但随后 3 d 病情再次加重恶化, 出现持续性肌张力增高、癫痫样发作, 昏迷, 最终救治无效死亡; 另 1 例出现肺部感染, 严重电解质紊乱, 低蛋白血症, 住院第 9 天突发室颤死亡。由 2 例死亡患者可以发现, 在积极救治后, 出现一段病情稳定期, 但随后 2~3 d 会出现中毒性脑病再次加重表现。因此, 在治疗过程中易导致对病人监护管理的放松, 这点应该引起特别注意。中毒性精神障碍及脑病在急性 TEL 中表现比较突出, 而且症状交互重叠。早期和轻度患者, 以精神障碍表现为主, 多为失眠、焦虑、幻听、幻觉, 自言自语, 重症患者以中毒性脑病表现为主, 昏迷、肌张力明显增高、癫痫样抽搐。本组轻度患者, 单纯应用奥氮平疗效比较满意, 重症患者需联合其他抗精神障碍药物如氟哌啶醇。目前, 对急性 TEL 中毒尚无满意解毒剂, 以往报道可以给予巯基解毒药、血液灌流, 但都未有肯定结论。由于 TEL 中毒机制是代谢产物三乙基铅造成脑细胞丧失、细胞内能量障碍, 主张不推荐使用甘露醇、糖皮质激素; 而体内铅含量和病情严重程度不一致, 使用螯合剂进行驱铅效果不确定, 又缺乏循证医学证据。生存患者精神障碍恢复较慢, 本组 8 例, 180 d 后, 精神症状逐渐消失, 可能和三乙基铅能够在大脑长期停留 (长达 500 d) 有关。

综上所述, 急性 TEL 中毒合并精神障碍及脑病的死亡率较高, 仍需要我们不断探索寻找早期诊断的敏感指标以及更为有效的治疗手段。

参考文献:

- [1] Wills B K, Christensen J, Mazzoncin J. Severe neurotoxicity following ingestion of tetraethyl lead [J]. *Med Toxicol* 2010, 6: 31-34.
- [2] Fulton B. Olanzapine: A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in the management of schizophrenia and related psychoses [J]. *Drugs* 1997, 2 (53): 281-298.