

• 临床实践 •

神经生长因子治疗 5 例金属类化学物所致周围神经病疗效观察

Curative effect observation of nerve growth factor in five cases of peripheral neuropathy caused by metals

陈美祥, 林丽颖, 林洁, 林峥, 冷旭媚

(福建省职业病与化学中毒预防控制中心, 福建 福州 350001)

摘要: 在驱排金属类化学物及营养神经的基础上加用神经生长因子 (NGF) 治疗金属类化学物所致周围神经病, 2 例慢性重度铅中毒 (垂腕) 患者经长期用药, 获得治愈; 铅、汞、砷所致轻度周围神经病患者经短期用药观察到疗效。提示 NGF 治疗慢性重度铅中毒是有效、安全的, 治疗金属类化学物所致轻度周围神经病可能有效。

关键词: 神经生长因子; 金属类化学物; 周围神经病

中图分类号: R135.1 **文献标识码:** B

文章编号: 1002-221X(2014)02-0102-02

DOI: 10.13631/j.cnki.zgggxyx.2014.02.007

近年我院收治数例由金属类化学物中毒引起的周围神经病患者, 经用 NGF 治疗获得明显的效果, 现将其中 5 例总结报告如下。

1 病例资料

【例 1】男, 46 岁, 在某汽车电源有限公司从事配合金, 锤正板粉 4.5 年, 接触铅尘、铅烟。以“双前臂无力 2 个月, 双腕下垂 1 个月”为主诉于 2005 年 6 月 10 日入院。查体: 意识清, 结膜无苍白, 齿龈无铅线。心肺腹 (-)。双腕下垂, 双手骨间肌、大小鱼际肌、双前臂伸肌萎缩。肌力: 双肘屈伸、双腕屈、手指屈及右拇对掌 4 级, 双中指、无名指、小指背伸 3 级, 左腕背伸 2 级, 右腕背伸 0 级, 右拇、食指背伸、左拇对掌 1 级, 左食指背伸、左拇对掌 0 级。感觉: 左拇指、食指、中指一半背面和掌面触、痛觉消失, 左手其他部位触、痛觉减退, 左前臂触、痛觉基本正常, 右手手指、手背、右前臂外侧触、痛觉消失, 右手掌、右前臂内侧触、痛觉减退; 双肱二、三头肌反射消失, 右桡骨膜反射迟钝, 左桡骨膜及膝、跟腱反射正常。入院查晨尿铅 (PbU) 538.3 $\mu\text{g/L}$, 驱铅试验后 24 h 尿铅 (CPbU) 2652.2 $\mu\text{g/L}$ (WS/T18—1996《尿中铅的石墨炉原子吸收光谱测定方法》)。神经肌电图示拇短展肌、肱桡肌、小指展肌自发电位 (-), 轻收缩时平均时限正常, 多相电位 (-), 重收缩时显混合相, 右侧桡、尺、正中神经及左侧桡神经感觉传导速度减慢 (左尺、正中神经感觉传导速度未测定), 左侧正中神经运动传导速度减慢, 右侧桡神经运动诱发电位波幅下降。结论为双上肢桡、尺、正中神经神经原性损害, 以桡神经为著。诊断: 职业性慢性重度铅中毒。

【例 2】男, 43 岁, 在某塑胶有限公司从事水管配料、搅

拌 6.5 年, 接触铅尘。以“双手无力 3 个月”为主诉于 2009 年 6 月 22 日入院。查体: 意识清, 结膜无苍白, 齿龈无铅线。心肺腹 (-)。双腕下垂, 双手指显屈曲状, 双手骨间肌萎缩, 双手掌大小鱼际肌尚饱满, 未见萎缩。肌力: 手指展开 1 级, 握力 5 级, 双手五指背伸 1 级, 右腕背伸 3 级、屈 5 级, 左腕背伸 4 级、屈 5 级。四肢感觉检查未见异常, 双桡骨膜反射及肱二、三头肌反射对称 (+ +), 膝、跟腱反射对称 (+ +)。入院查血铅 (PbB) 752.2 $\mu\text{g/L}$, PbU 120.5 $\mu\text{g/L}$, CPbU 2 066.5 $\mu\text{g/L}$ 。肌电图示正中神经、尺神经运动传导未见异常, 右侧桡神经运动传导波幅明显下降, 左侧桡神经于桡神经沟处未引出, 双侧上肢感觉神经传导均未见异常, 结论为双侧桡神经损害。诊断: 职业性慢性重度铅中毒。

【例 3】女, 36 岁, 从事机铸工 2 年, 接触铅, 以“四肢麻木、乏力 3 个月加剧, 伴头痛、头晕半个月”为主诉于 2010 年 8 月 24 日入院。查体: 四肢肌力、肌张力正常, 四肢感觉检查未见明显异常, 双膝反射对称 (+ +), 双手震颤 (+)。入院后查 PbB 582.7 $\mu\text{g/L}$, PbU 101.3 $\mu\text{g/L}$, CPbU 1055.2 $\mu\text{g/L}$ 。入院时查肌电图, 示所测肌肉重收缩运动单位稍减少, 所检神经传导速度均未见明显异常; 入院 3 个月后果示左侧尺神经损害。脑电图示轻度异常脑电图及脑地形图。植物神经功能检查为植物神经功能失调以副交感占优势。诊断: 职业性慢性中度铅中毒。

【例 4】男, 40 岁, 从事金银饰品加工, 于 2006 年 8 月首次将金汞齐加热提取金, 3 h 后出现头痛、全身乏力, 食欲不振, 口内金属味, 测体温 38 $^{\circ}\text{C}$, 1 d 后体温恢复正常, 在外院查尿汞 0.975 $\mu\text{mol/L}$ 。2 周后出现全身皮疹, 经治疗后好转, 8 周后出现腰骶部双下肢酸痛, 有时伴麻木。于 2006 年 10 月入院, 入院后腰骶部和双下肢疼痛仍剧烈, 时有麻木感, 因疼痛而跛行, 并严重影响睡眠。查体: T 36.2 $^{\circ}\text{C}$, 意识清, 牙龈稍红肿, 下颌轻度龈炎, 四肢肌力、肌张力正常, 四肢感觉检查未发现明显异常, 脊柱活动自如, 未见体位性疼痛加剧, 无压痛、叩击痛, 双膝反射对称 (+ +), 双跟腱反射对称 (+), 直腿抬高试验 (-), 三颤 (-), 闭目难立征 (-)。入院查晨尿汞 0.3 $\mu\text{mol/L}$ (正常参考值 0.05 $\mu\text{mol/L}$, 依据 WS/T26—1996《尿中汞的碱性氯化亚锡还原-冷原子吸收法》), 驱汞试验后 24 h 尿汞 5.69 $\mu\text{mol/L}$ 。腰骶尾椎正侧位片示腰椎、骶椎、尾椎均未见明显改变; 肌电图示神经原性损害, 右侧尺神经感觉传导速度减慢, 双侧腓总神经诱发电位波幅减低。诊断: 急性汞中毒, 中毒性周围神经病。

【例 5】男, 54 岁, 2008 年端午节服用雄黄酒 8 d 后出现腹胀, 面部水肿, 双上肢、胸前暗红色丘疹伴瘙痒, 持续 5 ~

收稿日期: 2013-08-07; 修回日期: 2013-09-20

作者简介: 陈美祥 (1974—), 男, 副主任医师, 从事职业病临床工作。

7 d 后自行消退, 17 d 后出现指尖、足底麻木, 伴双下肢无力感。入院前查尿砷 $4.40 \mu\text{mol/L}$ (参考值 $<1.9 \mu\text{mol/L}$), 25 d 后入院。查体: 意识清, 皮肤黏膜未见皮疹, 四肢肌力、肌张力正常, 指尖触痛觉减退, 脚趾及足底触痛觉减退, 膝腱反射对称 (+ ~ + +), 跟腱反射消失。入院后查首次驱砷后 24 h 尿砷 $15.75 \mu\text{mol/L}$ 。肝功能检查, 谷氨酰转氨酶 120 U/L (正常参考值 $1 \sim 45 \text{ U/L}$), 乙肝病毒标志物均为阴性; 肌电图示双上肢正中神经运动传导诱发电位的波幅下降, 下肢右侧腓总神经运动传导速度减慢。B 超显示脂肪肝。诊断: 亚急性轻度砷中毒 (生活性), 中毒性周围神经病, 中毒性肝脏损害。

2 治疗与转归

驱铅采用 $\text{CaNa}_2\text{-EDTA}$ 1 g 加入 5% 的葡萄糖 500 ml 中静脉滴注, 1 次/d, 连续用 3 d、停 4 d 为一疗程, 连续 3 ~ 5 个疗程后休息 2 ~ 3 周后再行下一疗程。驱汞、驱砷采用二巯丙磺钠肌肉注射, 每次 250 mg, 1 次/d, 连用 3 d、停 4 d 为 1 疗程。NGF 每天 1 次肌肉注射。

【例 1】共驱铅 31 个疗程后, 复查 PbU $33.1 \mu\text{g/L}$, CPbU $706 \mu\text{g/L}$ 。NGF 每次 $18 \mu\text{g}$ ($\geq 9000 \text{ AU}$), 治疗 3 个月后肌力才好转, 共治疗 13 个月, 肌力、肌张力、肌肉萎缩、感觉异常、双腱反射均先后恢复正常。治疗 13 个月后复查肌电图: 左桡、正中神经神经原性损害与入院时相比好转, 右桡、正中、尺神经及左尺神经恢复正常。

【例 2】驱铅 26 个疗程后, 复查 PbB 、 PbU 、 CPbU 均恢复正常。NGF 每次 $20 \mu\text{g}$, 治疗 2 个月后肌力好转, 共治疗 10 个月, 肌力、肌肉萎缩先后恢复正常。治疗 8 个月后复查肌电图示双侧桡神经运动诱发电位潜伏期延长。

【例 3】共驱铅 9 个疗程后, 复查 PbB 、 PbU 、 CPbU 均恢复正常。入院 3 个月后给予维生素 $\text{B}_1 + \text{B}_{12}$ 肌肉注射等营养神经治疗, 3 个月后复查肌电图示周围神经损害肌电图: (1) 左上肢感觉神经传导速度减慢, (2) 下肢左侧腓总神经运动传导速度减慢。予以加用 NGF 每次 $18 \mu\text{g}$ 共 29 d, 复查肌电图: 双侧腓总神经诱发电位波幅减低。

【例 4】驱汞 6 个疗程后复查驱汞后 24 h 尿汞 $0.087 \mu\text{mol/L}$ 。患者腰骶部、四肢酸痛采用维生素 $\text{B}_1 + \text{B}_{12}$ 肌肉注射等治疗效果不佳, 加用 NGF 每天 1 次肌肉注射每次 $18 \mu\text{g}$, 10 d 后腰骶部、四肢酸痛明显改善, 睡眠改善。

【例 5】共驱砷 5 个疗程, NGF 每次 $18 \mu\text{g}$ 共 47 d, 三维 B 营养神经等治疗后指尖、足底麻木明显改善, 查双膝腱反射对称 (+ +), 跟腱反射基本消失, 脚趾尖足底触痛觉减退。驱砷 4 个疗程后复查晨尿砷 $0.59 \mu\text{mol/L}$, 驱砷后 24 h 尿砷 $3.98 \mu\text{mol/L}$ 。

3 讨论

神经生长因子 (NGF) 是神经营养因子中最早被发现, 具有神经元营养和促突起生长双重生物学功能的一种神经细胞生长调节因子, 它对中枢及周围神经元的发育、分化、生长、再生和功能特性的表达均具有重要的调控作用。越来越多的证据表明给予外源性 NGF 是帮助受损周围神经修复和再生的重要手段^[1]。

铅中毒引起铅麻痹或垂腕比较少见, 既往一般采用驱铅、营养神经及针灸等治疗, 疗效不佳^[2~4]。本文 2 例铅中毒性垂腕有以下共同点: (1) 驱铅疗程长, 【例 1】共驱铅 31 个疗程, 【例 2】26 个疗程; (2) 无贫血、无腹痛; (3) 无中枢神经系统症状; (4) 无肝肾损害。说明主要损伤是周围神经, 我们看到 NGF 在治疗正己烷中毒所致周围神经病已获得确切的疗效^[5~8], 故在驱铅、营养神经等基础上首次加用 NGF 治疗铅中毒垂腕。起初 1 ~ 2 个月未见明显疗效, 2 例均对 NGF 治疗效果产生怀疑, 经耐心开导得以继续治疗。【例 1】治疗至 3 个月时出现肌力好转, 【例 2】2 个月后发现肌力好转。2 例铅中毒垂腕分别使用不同厂家的 NGF 长期治疗, 【例 1】治疗 13 个月, 远端肌力由 0 级恢复到 5 级, 【例 2】治疗 8 个月, 远端肌力由 1 级恢复到 5 级, 均治愈出院。2 例对 NGF 注射部位疼痛均能耐受, 未发生任何严重不良事件, 定期复查血常规、生化、心电图未发现异常改变。提示 NGF 长期治疗安全性好, 疗效明显。

【例 3】在入院时肌电图基本正常, 驱铅 3 个月后复查肌电图异常, 即给予维生素 $\text{B}_1 + \text{B}_{12}$ 肌肉注射治疗 3 个月肌电图无改善, 经加用 NGF 治疗 29 d 后肌电图有明显改善。【例 4】腰骶部、四肢酸痛在驱汞等治疗后明显改善, 考虑周围神经病与汞中毒有关^[9,10], 加用 NGF 10 d 后症状好转加快, 提示 NGF 可能起到一定的治疗作用。【例 5】砷中毒性周围神经病在驱砷及营养神经等治疗的同时加用 NGF, 取得明显疗效。

综上所述, 外源性 NGF 治疗慢性重度铅中毒 (垂腕) 是有效的, 在治疗铅、汞、砷所致轻度周围神经病也有一定疗效, 由于例数较少, 缺乏对照, 特别是短期加用 NGF 治疗的疗效还有待观察, 推荐在临床上应用尚需积累更多资料。

参考文献:

- [1] 李杰, 蔡电明. 神经生长因子与周围神经损伤 [J]. 中国临床康复, 2005, 9 (5): 150-151.
- [2] 龙载辉, 程子权, 钟江宁. 4 例慢性铅中毒 20 年临床随访观察 [J]. 工业卫生与职业病, 1990, 16 (4): 224-226.
- [3] 伏代刚, 赵立强, 华晓红. 铅中毒致周围神经病 1 例报告 [J]. 中国职业医学, 2003, 30 (2): 44.
- [4] 钱桦. 职业性铅麻痹 1 例报告 [J]. 中国工业医学杂志, 1999, 12 (5): 287.
- [5] 詹志学, 林丽颖, 刘薇薇, 等. 注射用神经生长因子治疗正己烷中毒性周围神经病疗效与安全性评价 [J]. 中国基层医药, 2009, 16 (9): 1580-1581.
- [6] 林丽颖, 俞永熹, 陈美祥, 等. 神经生长因子治疗慢性正己烷中毒疗效观察 [J]. 广东医学, 2005, 26 (7): 992-993.
- [7] 黄汉林. 神经生长因子治疗慢性正己烷中毒周围神经病效果分析 [J]. 中国职业医学, 2004, 31 (5): 11-13.
- [8] 胡志兵, 刘薇薇, 戴建武, 等. 神经生长因子用于治疗正己烷中毒性周围神经病的临床研究 [J]. 中国康复医学杂志, 2007, 22 (4): 347-348.
- [9] 陈惠欣, 俞永熹, 黄观凤, 等. 15 例淘金农民汞中毒临床分析 [J]. 职业医学, 1998, 25 (2): 41.
- [10] 林洁, 陈美祥, 林丽颖, 等. 汞中毒致腰骶部疼痛 2 例报告 [J]. 海峡预防医学杂志, 2008, 14 (1): 92-93.