

671例慢性正己烷中毒病例临床分析

闫丽丽, 王洁, 李思惠

(上海市化工职业病防治院, 上海 200041)

摘要: 目的 对671例慢性正己烷中毒临床病例进行分析研究, 总结出慢性正己烷中毒的临床特征及治疗要点, 为临床诊断与治疗提供参考。方法 通过电子检索数据库及本院近10年间病史资料, 收集慢性正己烷中毒病例, 筛选后提取数据, 然后采用SPSS17.0软件进行统计学分析。结果 90.45%病例的工作场所空气检测正己烷浓度超过国家容许值, 86.7%劳动者无任何个人防护措施。慢性正己烷中毒是以周围神经损害为主的疾病, 临床表现为四肢远端为重的双侧对称性感觉异常或运动障碍, 及神经肌电图出现神经源性损害等改变。其发病与血清神经生长因子(NGF)的减少存在一定联系。目前治疗无特效解毒剂, 主要针对周围神经损害, 采用促进神经修复、再生和功能恢复的药物。结论 (1) 正己烷中毒的临床特征是周围神经病, 神经肌电图检查是判断周围神经损害的重要手段; (2) 中毒患者血清NGF水平降低, 补充外源性NGF有助于周围神经损害的改善; (3) 治疗要点目前为综合疗法, 以病因治疗为主。(4) 经治疗患者预后良好。

关键词: 慢性; 正己烷中毒; 周围神经病; 神经生长因子(NGF)

中图分类号: R135.14 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X(2014)03-0169-04 DOI:10.13631/j.cnki.zggyx.2014.03.003

Clinical analysis of 671 chronic *n*-hexane poisoning cases

YAN Li-li, WANG Jie, LI Si-hui

(Shanghai Municipal Chemical Occupational Disease Prevention and Control Center, Shanghai 200041, China)

Abstract: Objective To analyze the clinical feature and main point of treatment of 671 chronic *n*-hexane poisoning cases, then provide a valuable reference for clinical diagnosis and treatment. **Methods** A total of 671 cases were selected from the medical records of our center during 2001—2013 and the electronic databases during 1990 and 2012. All the data were analyzed using SPSS 17.0 Software. **Results** A total of 671 cases were collected in the study. The workplace air concentrations of *n*-hexane were exceeded the national permissible value in 90.45% of the cases. The main manifestation of chronic *n*-hexane poisoning is peripheral nerve damage, such as bilateral symmetrical paresthesia, dyspraxia etc. especially the distal limbs, the electromyography appears neurogenic change, and there seems some relation with the reduction of serum nerve growth factor (NGF). There is still no specific antidote, the main therapeutic method is the symptomatic treatment on peripheral nerve damage. **Conclusion** The major clinical feature of occupational chronic *n*-hexane poisoning is peripheral neuropathy, electroneuro-myography is an important judge measure for the diagnosis of chronic *n*-hexane poisoning; mNGF injection is helpful for the recovery of the nerve damage; the main therapeutic strategy is still symptomatic treatment yet and the prognosis of the disease is good.

Key words: chronic; *n*-hexane poisoning; peripheral neuropathy; nerve growth factor (NGF)

正己烷(*n*-hexane)是化工企业常见的有机溶剂,具有高挥发性、高脂溶性,并在生物体中具有蓄积作用。正己烷在机体内的代谢产物2,5-己二酮具有周围神经毒性。正己烷中毒的主要表现为多发性周围神经病。本文收集1990—2012年间的文献资料及我院的慢性正己烷中毒临床病例资料共671例,进行统计分析,以研究正己烷中毒的临床特点及治疗要点,为慢性正己烷中毒的临床诊断及治疗提供参考^[1-5]。

1 材料与方法

1.1 资料来源

通过计算机检索万方数字化期刊数据库、维普科技期刊数据库、知网全文数据库、医药期刊全文数据库等数据系统,运用“正己烷”、“周围神经病”、“神经生长因子”等作为主题词或关键词,对有关正己烷中毒的以中文发表的临床病例资料进行检索。

1.2 文献纳入与排除标准

纳入标准:中国权威医学数据库国内正式科技期刊所载的文献。其中万方数字化期刊数据库纳入29篇,中国学术期刊网络(CNKI)出版总库纳入27篇,维普科技期刊数据库17篇,知网全文数据库11篇,共84篇。根据下列排除标准删除40篇,最终纳

收稿日期:2014-04-02

基金项目:国家“十一五”科技支撑计划任务(2006BA106B01)

作者简介:闫丽丽(1973—),女,主治医师,主要从事职业病及内科临床工作。

入文献共 44 篇，病例总计 552 例；我院 1990—2012 年病史资料中检索出慢性正己烷中毒病例 119 例；共计 671 例。

排除标准：(1) 重复文献；(2) 治疗方法或药物名称不明确的文献；(3) 诊断不明或数据无法作为分析比较的文献；(4) 病例伴有其他严重内科疾病如中枢神经病症的文献。

1.3 数据采集与统计分析

由 2 名医师分别阅读检索文献，对入选文献进行相关信息的提取，然后进行对照、研究、分析。提取的信息包括病例的性别、年龄、职业、中毒原因、中毒症状、相关体征、诊断、治疗用药及方法、预后等。采用 SPSS17.0 软件对数据进行统计学分析。

2 结果

2.1 一般资料

病例 671 例，其中男性 132 例 (19.7%)、女性 539 例 (80.3%)，年龄 14~48 岁、平均 27.64 岁；均为职业性慢性正己烷中毒。671 例患者均为操作工，集中于鞋厂、电子厂、油脂制品厂。其中，鞋厂操作工主要在给鞋刷胶、包海绵时接触“胶水”而中毒，共 458 例，占总数的 68.3%；电子厂操作工主要在用清洗剂洗元件时接触“清洗剂”而中毒，共 176 例，占总数的 26.2%；油脂制品厂操作工在用溶剂溶解油脂时接触“溶剂”而中毒，共 37 例，占总数的 5.5%。

在有工作场所空气浓度记录的 471 例中，有 426 例工作场所正己烷浓度超过最高容许浓度 180 mg/m³[6] (占 90.45%)，最高达 7 848.6 mg/m³[1]。有劳动者防护资料情况提供的病例共 233 例，其中 202 例无任何防护，11 例戴普通口罩及橡胶手套，10 例戴橡胶手套或橡胶指套，10 例仅戴口罩。

2.2 临床资料

2.2.1 潜伏期 671 例均在接触正己烷 1~29 个月后发病，其中以 3~10 个月居多，占 66.7%。

2.2.2 症状和体征 慢性正己烷中毒主要损害周围神经，临床表现主要为多发性周围神经病。671 例的早期症状，主要有头痛或头昏，不同程度的肢体麻木、乏力和酸痛。神经系统检查显示轻者痛触觉、位置觉减退，呈手套、袜套样分布，以下肢为重。严重者可出现行走困难、肌力下降、肌张力减退，腱反射减弱，甚至伴有肌萎缩。个别有心脏损害的报道，如心肌酶谱 (AST 或 CK-MB 升高)、心室纤颤等[7]。部分病人还有视力下降、视野缩小等眼损害的表现。详见表 1。

表 1 671 例患者主要症状及体征

症状	例数	%	体征	例数	%
下肢酸痛	603	89.87	肌萎缩	73	10.73
肢体麻木乏力	671	100.00	腱反射减弱或消失	315	46.94
行走困难	70	10.43	肢端振动觉减弱或消失	47	7.00
头痛或头昏	78	11.62	四肢末端痛觉减退	177	26.38

2.2.3 实验室检查

2.2.3.1 神经肌电图检查 神经肌电图是检查周围神经损害的灵敏方法，也是判断预后和疗效的较好参考指标。在 671 例病例中，410 例进行了神经肌电图 (ENMG) 检查，检查结果显示单纯肌电图异常 57 例 (占 13.9%)，另外 305 例同时具有肌电图及运动、感觉神经传导速度明显减慢 (占 74.4%) [8-11]。

2.2.3.2 检测血清内源性 NGF 水平 671 例中对 12 例的内源性 NGF 进行检测[12]，研究正己烷中毒性周围神经病与内源性 NGF 水平的关系，并与正常人群血清 NGF 水平进行对照，结果显示差异有统计学意义 (P < 0.01)。另有 9 例在采用鼠源性 NGF (mNGF) 治疗 1 个月、6 个月及 12 个月后[13]，分别检测血清内源性 NGF 水平，并与正常人群对照比较，结果显示病例组 3 次检测，内源性 NGF 检出率均为 0%，低于对照组检出率。

2.2.4 诊断 根据《职业性慢性正己烷中毒诊断标准》(GBZ84—2002) 671 例中可明确诊断为慢性正己烷中毒的共有 410 例，有诊断分级记载的 307 例，其中轻度中毒 154 例 (占 50.2%)、中度中毒 86 例 (占 28.0%)、重度中毒 67 例 (占 21.8%)。

2.2.5 治疗 671 例中有具体治疗方法记载的共 429 例。

2.2.5.1 常规治疗 267 例 (占 39.79%) 常规治疗药物如营养神经药物维生素 B12、维生素 B1、能量合剂等。临床治愈 182 例，占治疗总数的 68.1%。5 例病人曾用糖皮质激素治疗，除 1 例报道出现骨质疏松外，未见其他不良反应。

2.2.5.2 NGF 治疗 247 例 (占 36.81%) 采用 mNGF 治疗，且均有不同程度疗效，其中临床治愈者 188 人，占治疗总数的 76.1%。

2.2.5.3 其他 采用中医中药 (如活血化瘀、通络补肾的药物及针灸等) 以及针对肢体功能恢复的康复治疗等[14]，因多与其他药物合用，无法进行疗效判定。

2.2.6 转归 671 例慢性正己烷中毒病人经过有效治疗，除 157 例无随访资料外 (占 23.39%)，其余 514 例临床症状均得到基本恢复。恢复时间 4 个月~

2年不等。痊愈者共370例,占总数的71.98%;未治愈共144例,占总数的28.02%。

临床治疗后的疗效评价标准为患者肌力达IV级以上、肌张力恢复正常,跟腱反射恢复正常作为基本治愈标准;遗留有肌力、肌张力、腱反射减弱或消失、肌电图未恢复正常者作为未治愈标准。NGF治疗与常规治疗方法的疗效比较详见表2。

表2 NGF治疗与常规治疗疗效比较

治疗方法	基本治愈	未治愈	有效率	
用 NGF	188	59	76.1	$\chi^2 = 4.02$ $P < 0.05$
不用 NGF (常规治疗)	182	85	46.7	
合计	370	144	61.1	

用 SPSS17.0 统计软件对以上数据进行分析:OR 值 1.488, 95% 可信区间 (1.008, 2.197), $P = 0.045$, 差异有统计学意义,表明用 NGF 治疗慢性正己烷中毒效果优于常规治疗。

3 讨论

3.1 造成慢性正己烷中毒的主要原因大多与作业者作业时自我保护意识不强或个人防护不当、工作场所通风不良或过于密闭有关。本文慢性正己烷中毒均为职业性,劳动者接触的正己烷多作为有机溶剂。企业常认为“白电油”、“汽油胶”、“粉胶”、“120号汽油”、“去渍剂”等无毒,其主要成分均为正己烷。本文中90.45%病例工作环境的正己烷浓度超过国家容许值。因此改善工作环境,加强职工岗前、岗中安全生产知识和作业环境中有毒有害因素的毒性及其防护知识培训,加强安全生产监督管理尤其重要。

3.2 慢性正己烷中毒的靶器官是神经系统,其主要临床特征为多发性周围神经病。正己烷虽属低毒类,但由于具有高挥发性、高脂溶性,并有蓄积作用,长期接触可致慢性中毒。慢性正己烷中毒起病隐匿而缓慢,发病具有一定潜伏期。本文671例的发病潜伏期为1~29个月,其中以3~10个月居多,占66.7%。

分析总结671例临床资料得出,正己烷中毒的临床特征主要表现为中毒性多发性周围神经病。轻症为肢体远端感觉型神经病,早期症状为肢体麻木、乏力,下肢酸痛;体征主要呈手套、袜套样分布的四肢痛、触觉减退和肢端音叉振动觉减退,以下肢为重。重者则出现运动性神经病,表现为下肢无力、肌肉疼痛、行走困难甚至出现瘫痪及肌肉萎缩。腱反射减弱或消失常仅限于跟腱反射,且出现早恢复迟。这可能与正己烷对神经的损害具有长度依赖性特点有关,即越远端的神经损害越早,并症状越明显,修复也越慢;长度越短的神经则损害越晚,但修复越快。

3.3 神经肌电图检查是正己烷中毒所致周围神经病最重要的诊断手段。其改变主要为神经源性损害,表现为肌肉静止自发的失神经电位增多,轻收缩时限延长、波幅增高、多相波增多,重收缩时募集减少;运动和感觉神经传导速度减慢、波幅下降、远端潜伏期延长等。

发病过程中神经-肌电图病变较广泛。各种异常出现次序常为感觉动作电位幅度下降→运动动作电位幅度下降→运动传导速度减慢和远端潜伏期延长。通常认为,神经-肌电图异常改变常出现较早,在临床体征出现之前,且异常改变的消失也较慢,迟于临床体征的好转或恢复。异常程度一般与病情平行,脱离接触后约3个月内亦可继续恶化,本文结果与此一致。

3.4 正己烷中毒性周围神经病的发生与血清中内源性 NGF 的减少之间存在一定的联系。本文21例内源性 NGF 水平检测结果显示,(1)正己烷中毒可致患者血清 NGF 水平降低;(2)内源性 NGF 水平的恢复需要较长时间(至少1年以上);(3)采用补充 mNGF 治疗可以改善正己烷中毒周围神经损害的临床症状与体征,并有可能为内源性 NGF 水平的恢复赢得时间。

3.5 慢性正己烷中毒的治疗要点应是针对周围神经损害采用促进神经修复、再生和功能恢复的综合治疗方法。长期以来,对各种原因造成的周围神经病,尚无肯定疗效的药物。中毒性周围神经病无特效解毒剂,应以病因治疗为主^[15]。

除尽早使患者脱离有害环境外,主要采取传统性常规治疗方法,主要药物有维生素 B1、B6、B12 及其复方维生素制剂,在组织能量代谢中起重要作用。使用较高剂量的 B 族维生素,未发现明显的不良反应^[16]。甲钴胺(别名弥可保)是维生素 B12 的衍生物,有学者认为是周围神经病类首选良药^[17]。糖皮质激素治疗是长期以来使用的常规治疗药物之一,胡祖应等报道^[18],常规治疗联用皮质激素,不仅可缩短改善症状的时间,而且可明显缩短临床痊愈时间($P < 0.01$)。本文671例中有5例常规使用激素,均无明显疗效,其中1例还因使用糖皮质激素后出现严重骨质疏松、浑身骨骼疼痛等副作用^[19]。

自上世纪90年代始我国已将 mNGF 列为国家一类生物制品新药进入临床应用^[12]。通过多年的临床实践证实 NGF 对神经损伤有修复和再生作用,吴小炼等报道^[20],NGF 治疗组优于皮质激素治疗组。林丽颖等^[21]通过 NGF 治疗,81例正己烷中毒患者临床痊愈率达95.1%,总有效率100%。本文对使用 NGF

和采用常规治疗两种方法的疗效进行了比较,经统计学处理,NGF治疗效果优于常规治疗,差异有统计学意义($P < 0.05$)。几十年来,经大量实验室研究及临床应用表明,NGF可能会成为治疗周围神经病理想的潜在药物之一。

3.6 预后

慢性正己烷中毒预后良好,有514例经随访4个月,痊愈率71.98%,尚未痊愈的主要表现有步态蹒跚、双垂足、肌肉萎缩、腱反射亢进、个别神经(正中神经、尺神经等)传导速度减慢等^[22-27]。

参考文献:

- [1] 邝守仁,黄汉林,刘惠芳,等.慢性正己烷中毒102例临床分析[J].中华内科杂志,2004,40(5):329-331.
- [2] 许雪春.慢性正己烷中毒临床观察分析[J].工业卫生与职业病,2004,30(3):175-177.
- [3] 傅绪珍,李思惠,蒋虹倩.慢性正己烷中毒致周围神经损害16例[J].职业卫生与应急救援,2007,25(1):46-47.
- [4] 姜金华.某电子公司正己烷接触工人慢性中毒情况调查[J].江苏预防医学,2006,17(4):44-45.
- [5] 陈元华,吴安生,林丽颖,等.某地区正己烷职业病危害调查及防治探讨[J].工业卫生与职业病,2004,30(3):162-163.
- [6] 何凤生.中华职业医学[M].北京:人民卫生出版社,1999:439.
- [7] 邝守仁,梁伟辉,刘惠芳,等.正己烷接触和慢性正己烷中毒对心脏影响的临床观察[J].中国职业医学,2005,32(1):37-38.
- [8] 陈华强.慢性正己烷中毒121例的神经肌电图观察[J].临床神经电生理学杂志,2005,14(4):206-209.
- [9] 蒋红,陈蕾倩,胡悦严.严重正己烷中毒性周围神经病16例患者的电生理学改变[J].中华劳动卫生职业病杂志,2005,23(5):351-354.
- [10] 曾丽莉,袁华强,应薇娜,等.神经电生理对慢性正己烷中毒性周围神经病的随访价值探讨[J].上海医学,2007,30(5):311-314.
- [11] 王玲玲.慢性正己烷中毒神经电生理分析[J].中国预防医学杂志,2007,8(1):74-75.
- [12] 刘强,张艳淑,刘清君.正己烷中毒性周围神经病患者血清神经生长因子水平的改变[J].中华劳动卫生职业病杂志,2005,23(3):220-221.
- [13] 李思惠,傅绪珍,王洁,等.鼠源性神经生长因子对正己烷中毒患者内源性神经生长因子水平影响[J].中国职业医学,2012,39(6):482-483.
- [14] 孙肃,孙莹,蒋轶文,等.中西医结合治疗正己烷中毒疗效观察[J].职业卫生与应急救援,2008,26(2):98-99.
- [15] 李思惠,王洁,闫丽丽,等.中毒性周围神经病及其治疗现状[J].职业卫生与应急救援,2010,28(4):171-173.
- [16] Levi-Montalcini R. The nerve growth factor thirty-five years later[J]. Science, 1987, 237: 1154-1162.
- [17] Hellweg R, Hartung H D. Endogenous levels of nerve growth factor (NGF) are altered in experimental diabetes mellitus: A possible role for NGF in the pathogenesis of diabetic neuropathy[J]. J Neurosci Res, 1990, 26: 258-267.
- [18] 胡祖应,张宁香,韩静茵,等.重度正己烷中毒周围神经损伤的治疗体会[J].中华劳动卫生职业病杂志,2009,27(6):361-363.
- [19] 王洁,闫丽丽,傅绪珍,等.神经生长因子治疗正己烷中毒性周围神经病效果观察[J].中国职业医学,2012,39(5):391-392.
- [20] 吴小炼,朱松华.75例正己烷中毒性周围神经病临床分析[J].临床神经病学杂志,2002,15(3):179-180.
- [21] 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.
- [22] 程向东,牛魁尧.职业性慢性正己烷中毒11例临床分析[J].工业卫生与职业病,2011,37(2):109-110.
- [23] 孙素梅,赵莉莎,于晓岚.28例正己烷中毒性周围神经病电生理学检查分析[J].中国工业医学杂志,2009,22(1):25-26.
- [24] 包章法,阚秀荣,余彬,等.19例慢性正己烷中毒临床跟踪分析[J].环境与职业医学,2005,22(3):256-257.
- [25] 李艳梅,李素云,姚玉春,等.急性正己烷中毒后遗症1例报告[J].中国工业医学杂志,1997,10(2):127-128.
- [26] 潘旭初,冯永仁,潘侃达.正己烷中毒16例临床分析[J].中国工业医学杂志,2003,16(6):342-343.
- [27] 施惠平,马德元.慢性正己烷中毒四例[J].中华劳动卫生职业病杂志,2009,27(6):367-368.

泰山高峰论坛第五届全国中毒急危重症学术会议召开

由《中国工业医学杂志》编辑部、山东大学齐鲁医院主办的国家级继续医学教育项目(国20141512010001)泰山高峰论坛“第五届全国中毒急危重症学术会议”于2014年4月11—13日在济南市召开,共有来自全国各地300余名专家学者参加了本次会议。大会主席由山东大学齐鲁医院中毒与职业病科菅向东教授担任,开幕式上齐鲁医院副院长陈玉国教授代表医院致欢迎词,《中国工业医学杂志》编辑部曹明琳主任做了工作报告,《中华劳动卫生职业病杂志》编辑部杨德一主任、人民卫生出版社王缔编辑、山东省预防医学会办公室李国荣主任、山东大学第二医院许荣廷教授、济南医院李海涛院长分别在开幕式上讲话。菅向东教授做了“2014年百草枯中毒诊断与治疗泰山共识解析”的大会主题报告。会议设急危重症论坛、青年医师论坛和护理论坛三个分会场,共有37位专家学者做了大会发言。大会在齐鲁医院中毒与职业病科进行了中毒救治新技术现场演示,与会代表参观了百草枯中毒救治“齐鲁方案”的临床路径演示,同时参加了在院的25名百草枯中毒患者的临床教学查房。专家们对本次大会给予很高的评价,并表示今后将进一步加强交流学习,努力提高我国中毒急危重症救治的综合水平。(孙婧)