DOI:10.16016/j.1000-5404.2004.11.015

[3] Mandriota S J, Jussila L, Jeltsch M, *et al*. Vascular endothelial growth factor-C-mediated lymphangiogenesis promotes tumour metastasis[J]. EMBO J, 2001, 20(4): 672—682.

[4] Skobe M, Hawighorst T, Jackson D G, *et al*. Induction of tumor lymphangiogenesis by VEGF-C promotes breast cancer metastasis[J]. Nat Med, 2001, 7(2): 192—198.

[5] Stacker S A, Caesar C, Baldwin M E, *et al*. VEGF-D promotes the metastatic spread of tumor cells via the lymphatics[J]. Nat Med, 2001, 7(2): 186—191.

[6] Bunone G, Vigneri P, Mariani L, *et al*. Expression of angiogenesis stimulators and inhibitors in human thyroid tumors and correlation with clinical pathological features[J]. Am J Pathol, 1999, 155(6): 1967—1976.

[7] Tsurusaki T, Kanda S, Sakai H, *et al*. Vascular endothelial growth factor-C expression in human prostatic carcinoma and its relationship to lymph node metastasis[J]. Br J Cancer, 1999, 80(1—2): 309—313.

[8] Nakamura Y, Yasuoka H, Tsujimoto M, *et al*. Prognostic significance of vascular endothelial growth factor D in breast carcinoma with long-term follow-up[J]. Clin Cancer Res, 2003, 9(2): 716—721.

[9] Salven P, Lymboussaki A, Heikkila, *et al*. Vascular endothelial growth factors VEGF-B and VEGF-C are expressed in human tumors[J]. Am J Pathol, 1998, 153(1): 103—108.

（编辑 刘洪娥）

个案与短篇

文章编号：1000-5404(2004)11-0980-01

6例急性四乙基铅中毒临床表现分析

Clinical analysis of acute tetraethyl lead in 6 cases

成戎川，李黔宁，刘 勇，周竹娟，龚自力，何 涛 （第三军医大学新桥医院神经内科，重庆 400037）

四乙基铅是无色透明易挥发性液体，曾经作为汽油抗爆剂广泛使用，因其毒性作用现已较少使用。但现国产90#以下汽油中仍含有该物质。某些特殊机械加工过程及工业废物处理不当，均有可能导致人员中毒[1]。现报告6例急性四乙基铅中毒。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本组患者均在同一建筑工地深井作业时接触工业废弃物后中毒，经重庆市疾病控制中心鉴定，现场挥发气体主要为四乙基铅。现场有26名作业工人，有20人仅出现球结膜、呼吸道粘膜等轻度刺激症状经观察症状消失。其余6名因接触毒物时间长中毒较重于2003年9月至2004年2月在我院住院，均为男性，年龄32～47岁。轻度中毒4例，重度中毒2例。

1.2 病程特点

症状表现呈阶段性特征。根据其临床症状发展可分为三个阶段：第一阶段：嗅到芳香气体后数小时内出现球结合膜、呼吸道粘膜刺激症状。如球结膜充血、畏光、眼痛、流泪、流涕等。未住院的20名患者上述症状持续数小时到数天后消失。第二阶段：1～2 d内出现神经衰弱症候群为主的症状。如心慌、胸闷、气促、恶心、四肢无力、睡眠差，多梦，记忆力减退，出汗多、唾液多、食欲不振等非特异性症状。4例轻度中毒患者第二阶段症状持续3～4个月经非特异性排毒及对症处理后，症状消失。第三阶段：1～2周潜伏期后出现精神运动性兴奋症状，如谵妄、言语增多、躁动不安、思维联想障碍、肌肉强直阵挛，并伴随幻视、幻听、被害妄想症状。严重者可导致多器官衰竭死亡。1例重度中毒患者于第5天症状加重，第15天死亡；另1例于第15天症状明显加重，经促进排毒及对症治疗，症状于5～6个月逐渐恢复。

1.3 实验室检查

以尿铅、肌酶谱异常增高和脑电图异常为主要表现。6例患者尿铅均明显升高：1.16～9.18 μmol/L（正常：＜0.34 μmol/L）。驱铅后尿铅为2.13～4.35 μmol/L。肌酶谱异常4例重症患者显著升高：CPK：206～21200 IU/L，LDH：303～1465 IU/L，CK-MB：27～279 IU/L。肌酸激酶同工酶电泳分析：CKBB：3.5%，CKMB：3.5%，CKMM：92%，提示脑、心、骨骼肌等器官损害。血红蛋白减少3例91～119 g/L。肝功能异常3例：ALT：51～234 IU/L，AST：52～706 IU/L。肾功能异常2例：UREA：8.96～14.34 mmol/L。心电图异常6例：表现为窦性心动过缓，心率48～58次/min。脑电图异常6例：轻度异常3例，中-重度异常3例。以低波幅快活动为主，α活动减少或消失，调节调幅差。可出现广泛性低幅不规则θ波5～7次/s活动，中等量低幅不规则δ波2～3次/s。少量中高幅尖波。电压20 μV以下低平波为主；视觉诱发试验见α抑制不完全和过度呼吸诱发θ波增多。其它辅助检查：骨髓穿刺检查示增生性骨髓象，脑脊液、头颅CT无明显异常。

2 讨论

急性四乙基铅中毒最严重为中枢神经系统如丘脑-丘脑下部、小脑、前额皮层及海马损害。四乙基铅在肝微粒体转化成三乙基铅，其毒性比四乙基铅高100倍，与脑组织有较高的亲和力。三乙基铅进入细胞后可与三羧酸循环中的硫辛酰脱氢酶的巯基结合，抑制其功能，使脑内葡萄糖和丙酮酸氧化代谢受阻，脑细胞能量缺乏，引起脑组织缺氧；从而导致弥漫性脑损伤，脑组织出现水肿、充血、神经细胞肿胀、萎缩、空泡变[2]。四

（下转983页）

作者简介：成戎川（1973— ），女，四川省合江县人，硕士研究生，医师，主要从事神经内科临床诊治方面的研究。电话：（023）66594559

收稿日期：2004-02-05；修回日期：2004-04-10

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

生。⑤脑血管内皮细胞 Ca^{2+} 内流, 内皮细胞收缩, 内皮间隙扩大, 血脑屏障开放, 产生血源性脑水肿。⑥脑血管平滑肌细胞 Ca^{2+} 超载, 致血管痉挛, 血管阻力增加, 血肿周边缺血、缺氧加重, 血肿周围区域细胞坏死增多, 水肿带扩展。同时既往研究表明: 钙超载可以通过损害线粒体结构、功能, 激活蛋白酶、蛋白激酶, 引起血管收缩, 促进兴奋性氨基酸释放, 促进自由基生成等途径导致神经元死亡[8]。

氟桂利嗪(商品名为西比灵)为双苯哌嗪类化合物, 是第 4 代钙离子拮抗剂, 已普遍应用于临床治疗眩晕、偏头痛及缺血性脑梗塞等疾病, 其疗效已得到肯定性证实。近年来对脑出血应用氟桂利嗪做为脑保护剂治疗已受到广泛重视。氟桂利嗪被认为是钙通道阻滞剂中唯一能通过血脑屏障的药物。其药理作用主要是通过维持细胞内重要的离子调控, 从而阻止了细胞内 Ca^{2+} 超载, 除阻断电压依赖性钙通道外, 还可阻断电压依赖性钠通道, 且对心脏收缩和传导无影响, 不导致血压降低或缺血现象。李光勤等[9] 建立大鼠脑出血模型, 采用第 2 代钙通道阻滞剂——尼莫地平干预, 发现血肿体积不增加, 出血周围血区明显缩小。其机制可能与尼莫地平扩张脑血管、增加脑血流及阻滞钙内流、减轻脑损害有关。本实验结果显示氟桂利嗪治疗后血肿周围 Ca^{2+} 浓度明显降低, 与血肿组比较有非常显著差异($P<0.01$)。表明氟桂利嗪能阻断病理状态下 Ca^{2+} 过度内流, 从而推测可以减轻 Ca^{2+} 过度内流造成的细胞损害过程, 同时, 氟桂利嗪可选择性扩张小血管, 解除血管痉挛, 改善血循环, 从而可以促进神经功能的恢复, 保护脑细胞减轻脑水肿均有明显效果, 故早期应用钙拮抗剂可能将改善脑血肿周围脑组织的预后。

但脑出血后脑缺血损害是一个复杂的病理生理过程, 动物实验和临床实践也存在差距, 国外有报道, 缺血性损害与动物模型建立方式有一定关系, 而且临床实际工作中, 出血前用药不可能, 出血后使用钙拮抗剂时间窗的问题仍在探索中, 故仍需进一步加强临床应用钙拮抗剂的研究。

参考文献:

[1] Villar C, Krieger D, Mullani N, *et al*. Hypometabolism and ischemic penumbra surrounding intracerebral hemorrhage in human demonstrated by positron tomography[J]. Stroke, 1997, 28: 254.

[2] Rosenberg G A, Mun Bryce S, Wesley M, *et al*. Collagenase-induced intrecerebral hemorrhage in rats[J]. Stroke, 1990, 21(5): 801－807.

[3] 曹云鹏, 李　智, 董　汉, 等. 成年大鼠脑细胞内钙的测定[J]. 中国医科大学学报, 1998, 27(3): 290－292.

[4] 陈立华, 杨于嘉, 何正文. Fura-2/AM 法测定突触体内游离 Ca^{2+} 浓度的方法[J]. 湖南医科大学学报, 1998, 23(4): 375－378.

[5] Hartmann H, Muller W E. Age-related changes in receptor-mediated and depolarization-induced phosphatidylinositol turnover in mouse brain[J]. Brain Res, 1993, 622(1-2): 86－92.

[6] Mayer S A, Lignelli A, Fink M E, *et al*. Perilesional blood flow and edema foemation in acute intracerebral hemorrhage: a SPECT study[J]. Stroke, 1998, 29(9): 1791－1798.

[7] 韦志益, 何宁宇, 梁延生, 等. 氟桂利嗪对实验性脑血肿继发脑水肿的治疗研究[J]. 临床神经病学杂志, 2001, 14(4): 244－245.

[8] 陈康宁, 董为伟. 灯盏花注射液对脑缺血损伤的防治研究[J]. 中国中西医结合杂志, 1998, 18(11): 684－686.

[9] 李光勤, 董为伟. 尼莫地平对大鼠脑出血周围缺血面积及 MPO 活性影响的初步报告[J]. 中国神经精神疾病杂志, 1999, 25(1): 58－59.

(编辑　张大春)

(上接 980 页)

乙基铅并可抑制脑内单胺氧化酶, 对海马细胞中神经丝等细胞骨架蛋白起破坏作用[3], 并使中枢神经系统的细胞内类脂平衡障碍, 皮层或皮层下结构功能受损, 皮层兴奋抑制平衡失调引起脑电图改变[4]。本研究所观察 6 例患者符合上述损害部位及其表现特征。三乙基铅对球结膜、呼吸道粘膜具有刺激作用。心脏、肝、肾、骨髓等器官也可受损。四乙基铅可干扰合成血红蛋白的酶, 导致卟啉代谢异常, 血红蛋白合成减少。心电图窦性心动过缓可能与四乙基铅能引起迷走神经张力增高有关[5]。2 例重症患者肌酶谱及脑电图显著异常, 所以密切监测其改变有助于病情及预后判断。

急性四乙基铅中毒的治疗首先应用解毒剂及排毒药物, 巯乙胺为四乙基铅中毒较好的解毒剂。依地酸钙钠有驱铅作用, 有文献报道对四乙基铅中毒效果欠佳。本组 5 例中毒患者选取依地酸钙钠驱铅及人体白蛋白非特异性排毒治疗有一定疗效, 应用后尿排铅量明显增高。1 例患者因当时诊断不明确没有特异性及非特异性排铅治疗, 中毒 15 d 后死亡。对重症患者镇静、止痉和防治脑水肿等对症治疗是成功的关键, 及时给予脱水剂或糖皮质激素, 躁动或阵挛应使用足量镇静剂, 必要时行人工冬眠治疗。还要注意营养和支持治疗如保肝、预防感染、电解质、水盐平衡。

关键词: 四乙基铅; 急性中毒; 临床表现
中图法分类号: R595.2　　文献标识码: B

参考文献:

[1] Umit T, William J, Clericib O. Differential ototoxicities induced by lead acetate and tetraethyl lead[J]. Hearing Research, 2002, 166(1-2). 113－123.

[2] 王世俊, 史志澄, 刘镜愉, 等. 临床职业病学[M]. 北京: 北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1994. 131.

[3] 何凤生, 王世俊, 任引津. 中华职业医学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1999. 227－230.

[4] 王　莹, 顾祖维, 张胜年, 等. 现代职业医学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1996. 683.

[5] 俞永熹. 420 例四乙基铅汽油作业工人心电图观察[J]. 中国职业医学, 1986, 13(4): 17－18.

(编辑　栾　嘉)

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net