

于梅毒血清固定的发生与机体细胞免疫抑制有关,因此在进行常规驱梅治疗的基础上,加用免疫调节剂进行辅助治疗,是很有意义的。有人曾对 30 例梅毒血清固定患者使用卡介菌多糖核酸治疗,然后检测其外周血 T 淋巴细胞亚群,结果 CD3⁺、CD4⁺ 均明显高于治疗前 ($P < 0.001$), CD8⁺ 则明显低于治疗前 ($P < 0.001$)。因此认为卡介菌多糖核酸能纠正患者的 CD4⁺/CD8⁺ 失衡,起到辅助性治疗作用^[21]。

参 考 文 献

- [1] 李 伟,赵 进,王 兵. 广西 2001~2006 年梅毒流行病学分析 [J]. 中国皮肤性病杂志,2007,21(11):685-686.
- [2] 杨文林,杨 健,黄新宇. 近 10 年梅毒血清固定患者临床分析 [J]. 临床皮肤科杂志,2005,34(11):719.
- [3] 包雅图,于娜沙,曾 抗,等. 梅毒血清固定患者细胞免疫功能研究 [J]. 实用预防医学,2006,13(2):254-255.
- [4] 杨文林,杨 健,黄新宇,等. 梅毒血清固定病人的脑脊液及免疫功能检测 [J]. 中国医师杂志,2005,7(5):644-646.
- [5] 侯 青,孔 立. 梅毒患者 12 例治疗后血清非梅毒螺旋体抗原试验长期未转阴的临床分析 [J]. 职业与健康,2003,19(5):126-127.
- [6] Lukehart SA. Macrolide resistance in treponema pallidum in the United States and Ireland [J]. N Eng J Med,2004,351(2):154-158.
- [7] 杨立刚,张锡宝,钟 山,等. 阿齐霉素对早期梅毒的治疗效果 (附 14 例疗效观察) [J]. 中国热带医学,2004,4(5):771-772.
- [8] Fitzgerald TJ. The Th1/Th2-like switch in syphilitic infection: is it detrimental? [J]. Infect Immun,1992,60(9):3475-3479.
- [9] 宋继权,刘胜武. 梅毒患者病程中宿主的免疫学变化 [J]. 中华皮肤科杂志,2003,36(5):273-275.
- [10] 杨日东,李 季,梁艳华,等. RPR 持续阳性梅毒患者脑脊液梅毒检测的意义 [J]. 中国皮肤性病杂志,2004,18(3):155-156.

- [11] 吴昌辉,马泽麟,陈述文,等. 潜伏梅毒患者脑脊液梅毒抗体检测的临床意义 [J]. 广西医学,2004,26(10):1444-1446.
- [12] 吴建诚,林品东,陈天明,等. 碘化钾治疗梅毒血清固定疗效观察 [J]. 河北医学,2004,10(10):894-895.
- [13] 尹建奇,李晓娥,刘平英,等. 2 592 份血清中梅毒血清学生物学假阳性结果的临床分析 [J]. 中国皮肤性病杂志,2001,15(5):317-318.
- [14] Smith NH, Musher DM, Huang DB, et al. Response of HIV-infected patients with asymptomatic syphilis to intensive intramuscular therapy with ceftriaxone or procaine penicillin [J]. Int J STD AIDS,2004,15(5):328-332.
- [15] Shetsiruli LT, Gogebashvili NV, Toniiia KS, et al. immunologic aspects of the pathogenesis of latent and seroresistant forms of syphilis [J]. Vestn Dermatol Venero,1989,33(5):55-58.
- [16] 杨日东,蔡川川,田广南,等. 未治和血清固定梅毒患者外周血淋巴细胞亚群的比较研究 [J]. 中国中西医结合皮肤性病杂志,2005,4(1):15-17.
- [17] Wheeler CP, Cook PA, Clark P, et al. Re-emerging syphilis a trended correspondence analysis of the behaviour of HIV positive and negative gay men [J]. BMC Public Health,2003,3:34.
- [18] 刘藕根,黄清水,陈 玉,等. IFN- γ 、L-10 与梅毒患者血清固定形成关系的探讨 [J]. 中国皮肤性病杂志,2007,21(7):416-417.
- [19] 曾文军,樊翌明,吴志华. 二期梅毒患者外周血淋巴细胞凋亡及其 Fas、Bel-2 的表达的研究 [J]. 中华皮肤科杂志,2005,38(12):725-728.
- [20] 陈 岚,李慎秋,涂亚庭. 大剂量水剂青霉素治疗早期血清固定梅毒 37 例 [J]. 医药导报,2007,26(8):884-886.
- [21] 黄 捷,赖伟珍,韩红星,等. 卡介菌多糖核酸对梅毒血清固定患者外周血 T 淋巴细胞亚群的影响 [J]. 海南医学,2007,18(7):17-18.

(收稿日期:2008-08-19 修回日期:2008-09-25)

职业性急性三甲基氯化锡中毒诊断的研究进展[▲]

韦建华 葛宪民

(广西壮族自治区职业病防治研究院,南宁市 530021)

【关键词】 三甲基氯化锡;职业中毒;低钾血症

【中图分类号】 R 136.3 【文献标识码】 A 【文章编号】 0253-4304(2008)12-1880-03

三甲基氯化锡 (Trimethyltin chloride, TMT) 是近年来塑料加工行业使用的一种化学物,主要用于作塑料稳定剂,在提高塑料产品质量方面起到了积极的作用,但其毒性大,导致了新的职业危害。国内 1998 年在广东首次发现塑料加工行业职业性急性 TMT 中毒,随后国内其他地区陆续有中毒病人发现,至今已中毒 300 余例,5 例死亡^[1,2]。职业性急性 TMT 中毒是近年来广西新发生的职业病,2003 年至今发现 TMT 中毒病人 21 例,2 例死亡。该病早期症状不典型,但迅速加重,临床表现主要为低钾血症,重者出现严重的水、电解质紊乱和酸碱平衡失调,并伴有中枢神经系统症状和精神症状,因早期症状无特异性,易误诊、漏诊。其中毒机制尚未完全清楚,无特效解

毒药,严重影响劳动者身体健康。因此,有必要对 TMT 中毒作进一步的研究,探索早期诊断的方法,以利于有效治疗;同时积累资料,为修订 GBZ26-2002《职业性急性三烷基锡中毒诊断标准》提供参考依据。

1 职业接触和职业危害

聚氯乙烯 (PVC) 塑料加工行业原来使用含铅塑料稳定剂,因塑料成品色泽差、脆性大被淘汰,上世纪 90 年代后多使用有机锡塑料稳定剂以改进产品质量,有机锡塑料稳定剂中的主要成分是二甲基氯化锡 (约含 88%),其受热挥发慢,毒

作用相对较小,但稳定剂中常含有一定量的 TMT(约含 8%),TMT 受热挥发快,毒性作用大。塑料加工行业在进行塑料热化过程中需加热至 140~220℃,TMT 受热挥发,如果遇天气炎热、长时间工作、通风及个人防护差,工人经呼吸道吸入 TMT 可导致群体中毒^[3]。TMT 中毒事故国外 1978 年起已有 5 起报告,中毒 32 例,1 例死亡^[4-8]。广东省 1998 年首次发生 2 起职业性 TMT 中毒,中毒 39 例,2 例死亡^[3],至 2004 年已发生 12 起,中毒 200 余例,5 例死亡,均在塑料加工过程中发生^[1]。2003 年 8 月 12 日广西某塑料加工厂发生 1 起 TMT 中毒,3 例中毒,1 例死亡,也系在塑料加工过程中发生^[9]。2000 年至今浙江、福建省也发生多起 TMT 中毒,中毒人数达 100 余例^[2,10-12],中毒经过和临床表现与广东报告的类似。

2 实验室检查及毒物检测

2.1 一般症状 临床表现与吸入 TMT 的量有关,急性中毒的潜伏期 2~7 d,同工种的中毒者常在 3~5 d 内先后发病,但中毒初期临床表现无特异性,大多有头痛、头晕、四肢无力、纳差、耳鸣、记忆力减退等症状。因并非在同一个工作日发病,中毒者也并非同时到医院就诊,易忽略职业中毒因素,出现漏诊、误诊。

2.2 低钾血症 多数患者出现低钾血症,而且低钾血症的程度和持续时间与中毒的程度呈正相关^[2],中毒较重者低钾血症并伴有代谢性酸中毒^[10,11]。低钾血症可引起严重的肌无力、心动过缓、腱反射减弱或消失、室性心律失常、呼吸肌麻痹甚至死亡^[1]。朱舜^[10]报告急性 TMT 中毒 49 例,33 例出现低钾血症;广西报告的 3 例中毒患者均有低钾血症^[9]。低钾血症及代谢性酸中毒是 TMT 中毒的首发实验室异常表现,可考虑作为 TMT 中毒的早期敏感指标^[13]。陈朝东等^[14]对广东省两家使用有机锡塑料稳定剂的企业进行调查及对 186 名作业工人的尿锡和血钾进行分析,生产原料中均检出 TMT;接触组尿锡异常率 27.4%,对照组为 1.95%;接触组血钾异常率 38.2%,而对照组为 2.6%,提示 TMT 职业接触者可出现低血钾,其认为血钾可作为有机锡塑料稳定剂作业人员 TMT 危害的早期检测指标。但接触 TMT 作业工人血钾和尿锡之间的关系以及 TMT 中毒患者低血钾和尿锡增高之间的关系尚无进一步的研究报告。综合国内文献报告分析均提示低钾血症是 TMT 中毒患者早期的主要临床表现之一。

2.3 中枢神经系统 TMT 是高度的神经毒物,主要选择性作用于边缘系统和小脑,使海马、杏仁核、梨状皮层和新皮质神经元变性、坏死^[15,16]。TMT 中毒出现中枢神经系统症状和精神症状,可引起小脑功能失调和边缘系统症状,如定向力障碍、共济失调等;并可有精神症状如过度兴奋、攻击行为、精神错乱、癫痫等,重症患者可出现烦躁、嗜睡、昏迷,甚至致死^[1]。部分患者死于中毒性脑病,尸检病理改变为脑水肿^[17]。

2.4 实验室及器械检查 早期的实验室检查无特异性^[18],常规检验主要改变为低血钾,可降至 1.7~2.9 mmol/L^[1];部分患者有肝损害,出现 ALT 增高,同时出现血氨增高;而部分肝功能正常者血氨也明显增高^[11,13],血氨升高可能与 TMT 在肝

脏线粒体代谢过程中干扰尿素循环中酶的作用,抑制尿素生成有关^[2],其具体机制需进一步研究。肾功能明显损害的较少;重症患者血气分析示代谢性酸中毒;心电图可出现 T 波低平、U 波等低血钾改变;中毒初期头颅 CT 和 MRI 一般无异常,部分重度中毒患者病程后期头颅 CT 或 MRI 有脑白质脱髓鞘表现^[2,13]。部分中度、重度中毒患者有脑电图异常^[2,11]。

2.5 毒物检测 (1)尿中 TMT(尿锡)检测:患者尿锡可增高,可作为近期毒物接触指标,GBZ26-2002《职业性急性三烷基锡中毒诊断标准》将尿锡列为诊断参考指标。现国内外尚无统一的方法和标准检测尿锡,也无相应的生物接触限值^[19]。吴邦华等^[19]用气相色谱-质谱联用仪(GC-MS)测定 10 例 TMT 中毒病人的尿锡为 1.0~19.6 mg/L,而最低检出浓度为 <0.01 mg/L,并且发现尿锡与中毒程度无平行关系,尿样重复性好,在 -20℃ 冰箱中保存半年仍可检出。然而血液中能否检测出 TMT 未见有报告。(2)有机锡塑料稳定剂中 TMT 的检测:国内文献报告的中毒案例在使用的有机锡塑料稳定剂中均检测出 TMT。国家现尚无 TMT 的卫生标准,也无相应的检测方法检测 TMT。吴邦华等^[20]应用 GC-MS 仪检测有机锡塑料稳定剂中 TMT,能将塑料稳定剂中 TMT 和其他可能共存的有机锡完全分离;样品的 TMT 含量在 0.05~240 mg/kg 范围内呈线性关系,方法的最低检出浓度为 0.05 mg/kg;样品在密封的玻璃容器内保存 14 d 仍可检出。该方法灵敏度高、干扰少、重现性好,适用于定性和定量分析。部分中毒案例在生产环境空气中可监测出 TMT 浓度^[3]。这些为早期诊断提供了毒物接触的依据。

3 诊断、治疗及预防

依据 GBZ26-2002《职业性急性三烷基锡中毒诊断标准》对 TMT 中毒进行诊断^[21],包括职业接触史、临床表现、实验室检查、毒物检测、参考现场劳动卫生调查等,尿锡可作为接触指标,但尿锡未增高者不能排除 TMT 中毒的诊断。低钾血症是否可作为中毒的早期诊断指标则有待进一步研究。TMT 中毒发病初期临床表现无特异性,易漏诊、误诊^[22]。TMT 中毒目前无特效解毒药,对症支持治疗为主,早期确诊,及时口服及静脉补钾,早期足量应用糖皮质激素等治疗可有效缓解症状,当未及时诊治出现中枢神经系统症状时部分患者预后较差,常遗留严重的共济失调^[2]。TMT 从业人员应定期进行职业健康体检,检验血钾和尿锡,发现血钾降低、尿锡增高者应及时调离作业。

4 TMT 中毒机制

TMT 中毒机制未完全清楚,此前人们对 TMT 认识集中在神经系统损害上,认为 TMT 中毒主要的靶器官是中枢神经系统,主要影响边缘系统和小脑。GBZ26-2002《职业性急性三烷基锡中毒诊断标准》认为三烷基锡主要损害中枢神经系统,将神经系统症状、体征列为主要诊断依据,并未提及 TMT 可导致低血钾以及引起低血钾的中毒机制,也未将低钾血症列为诊断依据之一^[21]。但近年来发现 TMT 中毒病例的早期临床改变主要为低钾血症,当未能及时诊治病情加重方出现中枢神

经系统损害^[1],由此国内许多学者对 TMT 的中毒机制特别是导致低血钾的机制进行了探讨,普遍认为经肾脏失钾可能是造成低血钾的主要原因。TMT 中毒导致低钾血症的动物实验研究表明 TMT 导致低钾血症的中毒机制可能为:(1) TMT 具有急性利尿作用,并可迅速升高血浆醛固酮水平,促进钾经肾排出,从而引起血钾下降,并进一步引起呼吸性酸中毒,加重低血钾,最终可导致呼吸衰竭死亡^[23]。但近年广东、浙江等地大宗临床病例报告并未提及醛固酮的作用和影响,动物实验研究结果和临床是否相符有待进一步研究。(2) 引起低钾血症的主要原因是肾脏排钾持续增多,其机制与引起肾小管细胞膜钠钾 ATP 酶活力下降,进而引起钾的重吸收下降有关^[24]。而临床病例报告分析 TMT 导致低钾血症的中毒机制为:(1) 因 TMT 的中枢神经系统毒性,引起丘脑下部-腺垂体-肾上腺皮质系统功能紊乱,使腺垂体释放过多的促肾上腺皮质激素,促使肾上腺皮质分泌大量的肾上腺皮质激素,进而促使肾脏增加排钾,导致低钾血症;(2) TMT 的肾脏毒性影响肾脏分泌生物活性物质,使肾脏远曲小管和集合管分泌钾离子增加,增加钾-钠交换,促进钾的排泄,引起低钾血症^[25]。但至今为止尚无临床病例有关肾上腺皮质激素水平变化的研究报告。

5 结 语

TMT 中毒临床缺乏特异性诊断方法,低钾血症是 TMT 中毒患者早期的主要临床表现之一,但低钾血症能否作为中毒的早期诊断指标有待探讨。应建立适合于各地情况的毒物快速检测方法,以利于早期诊断;对引起低钾血症的中毒机制应进行进一步的探讨;GBZ26-2002《职业性急性三烷基锡中毒诊断标准》尚需修订,应进一步的研究为修订诊断标准提供参考依据。

参 考 文 献

- [1] 唐小江,夏丽华,赖关朝,等. 10 起三甲基氯化锡中毒事故及 56 例患者的血钾分析[J]. 中国职业医学,2004,31(1):11-14.
- [2] 苏 伟,徐秋萍,张 舸. 急性三烷基锡中毒 107 例诊治分析[J]. 中国急救医学,2008,28(1):60-62.
- [3] 谢万力,张东辉,王 俊,等. 二起塑料行业有机锡中毒调查分析[J]. 中国卫生监督杂志,1999,6(6):250-252.
- [4] Fortemps E, Amand G, Bomboir A, et al. Trimethyltin poisoning: report of two cases[J]. Int Arch Occup Environ Health,1978,(6):1-3.
- [5] Besser R, Kramer G, Thumler R, et al. Acute trimethyltin limbic-cerebellar syndrome[J]. Neurology,1987,37(1):945-950.
- [6] Ross WD, Emmett EA, Steiner J, et al. Neurotoxic effects of occupational exposure to organotin[J]. Am J Psychiatry,1981,138(8):1 092-1 095.
- [7] Yanofsky NN, Nierenberg D, Turco JH. Acute short term memory loss from trimethyltin exposure [J]. J Emerg Med, 1991, 9(3):137-139.
- [8] Feldman RG, White RF, Eriator II. Trimethyltin encephalopathy[J]. Arch Neurol,1993,50(6):1 320-1 324.
- [9] 杨超敏,邱 毅,梁 梅,等. 某塑料厂一起三甲基氯化锡中毒事故调查分析[J]. 广西预防医学,2004,10(3):150-151.
- [10] 朱 舜. 急性有机锡中毒 58 例[J]. 中华劳动卫生职业病杂志,2006,24(10):623-624.
- [11] 张孝钦,周建英,周乐园,等. 有机锡化合物急性中毒的诊治探讨[J]. 工业卫生与职业病,2006,32(5):304-306.
- [12] 王登强,俞永熹,林丽颖,等. 2 例急性有机锡中毒病例报告[J]. 中国职业医学,2004,31(3):45-46.
- [13] 沈王明,陈捷,王志敏. 急性有机锡中毒 15 例[J]. 中华劳动卫生职业病杂志,2007,25(7):426-428.
- [14] 陈朝东,唐小江,刘焕珍,等. 三甲基氯化锡职业接触者血钾水平的调查[J]. 中国热带医学,2006,6(7):1 287-1 288.
- [15] Koichi T, Miyuki S, Yoshinari T, et al. Trimethyltin intoxication induces marked changes in neuropeptide expression in the rat hippocampus[J]. Synapse,1998,29(44):333-342.
- [16] Haga S, Haga C, Aizawa T, et al. Neuronal degeneration and glial cell-responses following Trimethyltin intoxication in the rat[J]. Acta Neuropathol,2002,103(6):575-582.
- [17] 王炳森. 急性三烷基锡中毒性脑病[J]. 中华劳动卫生职业病杂志,1998,16(6):328.
- [18] Sarry MJ, House RA. Preventable exposure to Trimethyltin chloride: a case report[J]. Occup Med,2002,52(4):227-230.
- [19] 吴邦华,张子群,吴 川,等. 尿样中三甲基氯化锡测定方法的研究[J]. 中国职业医学,2007,34(2):134-136.
- [20] 吴邦华,张子群,陈利平,等. 塑料成品及其稳定剂中三甲基氯化锡的气相色谱-质谱联用测定法[J]. 职业与健康,2005,21(4):498-500.
- [21] 中华人民共和国卫生部. 职业性急性三烷基锡中毒诊断标准 GBZ26-2002[S]. 北京:人民卫生出版社,2002:1.
- [22] 夏丽华,朱光华,梁伟辉,等. 2 例职业性急性三甲基氯化锡中毒误诊分析[J]. 中国职业医学,2007,34(3):215-217.
- [23] 唐小江,黄建勋,李来玉,等. 三甲基氯化锡引起低血钾症的机制探讨[J]. 中华劳动卫生职业病杂志,2001,19(2):98-101.
- [24] 唐小江,宋 静,高彩凤,等. 三甲基氯化锡引起低血钾症的肾脏机制探讨[J]. 中国职业医学,2006,33(1):9-11.
- [25] 骆焕荣,张雪静,徐少玲. 有机锡化合物急性中毒 51 例[J]. 中华劳动卫生职业病杂志,2005,23(4):309-311.

(收稿日期:2008-06-13 修回日期:2008-07-08)